



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

**Universidad del Perú. Decana de América**

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Unidad de Posgrado

**Efecto beneficioso del extracto metanólico de *Gynerium sagittatum* (caña brava) en la hiperplasia prostática benigna inducida por testosterona en ratas en comparación con finasteride**

**TESIS**

Para optar el Grado Académico de Magíster en Farmacología con  
mención en Farmacología Experimental

**AUTOR**

Lester Raymundo DOMINGUEZ HUARCAYA

**ASESOR**

Dr. Jorge Luis ARROYO ACEVEDO

Lima, Perú

2020



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

## Referencia bibliográfica

---

Domínguez L. Efecto beneficioso del extracto metanólico de *Gynierium sagittatum* (caña brava) en la hiperplasia prostática benigna inducida por testosterona en ratas en comparación con finasteride [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Unidad de Posgrado; 2020.

---



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**  
Universidad del Perú. Decana de América

Vicerrectorado de Investigación y Posgrado  
Dirección General de Biblioteca y Publicaciones

Dirección del Sistema de Bibliotecas y Biblioteca Central



"Año de la universalidad de la salud"

## Hoja de metadatos complementarios

Código ORCID del autor (dato opcional): <https://orcid.org/0000-0003-4940-0016>

Código ORCID del asesor o asesores (dato obligatorio):  
<https://orcid.org/0000-0002-1969-1708>

DNI del autor: 40371949

Grupo de investigación:

Institución que financia parcial o totalmente la investigación: financiación propia

Ubicación geográfica donde se desarrolló la investigación. Debe incluir localidades y/o coordenadas geográficas: Bioterio de la Unidad de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Localizado en la siguiente coordenada: 12°03'30"S 77°05'00"O / -12.0583333333333.

Año o rango de años que la investigación abarcó: 3 meses durante el año 2012.



**ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR  
AL GRADO ACADÉMICO DE MAGÍSTER EN FARMACOLOGÍA CON MENCIÓN EN FARMACOLOGÍA  
EXPERIMENTAL**

Siendo las **12:00 hrs. del 12 de febrero de 2020** se reunieron en el auditorio de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, el Jurado de tesis, presidido por el Dr. Víctor Luis Izaguirre Pasquel e integrado por los siguientes miembros: Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo (Asesor), Dr. Yovani Martín Condorhuamán Figueroa y el Mg. Luis Alberto Rojas Ríos; para la sustentación oral y pública de la tesis intitulada: **"Efecto beneficioso del Extracto Metanólico de *Gynerium Sagittatum* (Caña Brava) en la Hiperplasia Prostática Benigna Inducida por Testosterona en Ratas en Comparación con Finasteride"**, presentada por el Bachiller en Medicina Humana **LESTER RAYMUNDO DOMINGUEZ HUARCAYA**.

Acto seguido se procedió a la exposición de la tesis, con el fin de optar al Grado Académico de **Magíster en Farmacología con Mención en Farmacología Experimental**. Formuladas las preguntas, éstas fueron absueltas por el graduando.

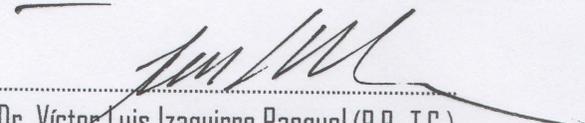
A continuación el Jurado de tesis procedió a la calificación, la que dio como resultado el siguiente calificativo:

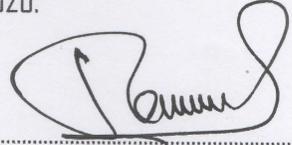
*17 (Diecisiete)*

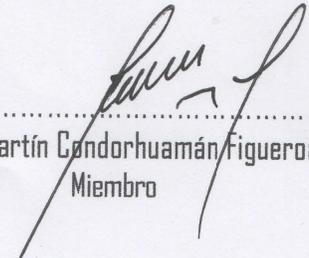
Luego, el Presidente del Jurado recomienda que la Facultad proponga que se le otorgue al Bachiller en Medicina Humana **LESTER RAYMUNDO DOMINGUEZ HUARCAYA**, el Grado Académico de Magíster en **Farmacología con Mención en Farmacología Experimental**.

Siendo las **13** hrs. se levanta la sesión.

Se extiende el acta en Lima, a las **13** hrs. del 12 de febrero de 2020.

  
Dr. Víctor Luis Izaguirre Pasquel (P.P., T.C.)  
Presidente

  
Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo (P.P., T.C.)  
Miembro - Asesor

  
Dr. Yovani Martín Condorhuamán Figueroa (P. Asoc., T.C.)  
Miembro

  
Mg. Luis Alberto Rojas Ríos (P.P., T.C.)  
Miembro

Observaciones:

## **Dedicatoria:**

A Dios por haberme dado la vida y las oportunidades en todos estos años.

A mi Familia:

Por su inmenso amor y fuente de inspiración para ser una mejor persona cada día, especialmente a mi esposa Rommy Ríos por su ayuda, estimulación y especialmente por su incondicional comprensión durante mi ausencia en casa durante todo este proyecto; a mis hijos Leonardo y María Fernanda por su comprensión y estímulo también en seguir adelante y mis disculpas por estar ausente durante el tiempo de la realización de este proyecto y la Maestría.

A mis Mentores:

Y mis mejores amigos, al Dr. Jorge Arroyo Acevedo y al Dr. Yovani Martín Condorhuaman Figueroa, por todas sus enseñanzas, su mentoría e ímpetu para ser mejor cada día y su apoyo incondicional en todo este proceso.

A mis padres:

Elvira y Jorge por haberme dado la oportunidad de ser su hijo y haber estudiado, y a mi Tía Betty por su inmenso amor y fuente de inspiración durante toda mi vida para ser una mejor persona cada día y seguir superándome cada día y hacer el bien y lo correcto, siempre estás en mi corazón.

A mi tío:

Abrahán Domínguez Rodríguez por su inmensa ayuda incondicional para conseguir la planta objetivo para realizar mi investigación, mi agradecimiento eterno a toda su colaboración cada vez que necesitaba de su ayuda.

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

Resumen	i
Abstract	ii
<b>CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN</b>	<b>01</b>
1.1. Situación problemática	01
1.2. Formulación del problema	04
1.3. Justificación teórica	04
1.4. Justificación práctica	08
1.5. Objetivos	09
1.5.1 Objetivo general	09
1.5.2 Objetivos específicos	09
<b>CAPITULO II: MARCO TEÓRICO</b>	<b>10</b>
1.6. Marco epistemológico y filosófico	10
1.7. Antecedentes de investigación	10
1.8. Bases teóricas	14
1.8.1. <i>Hiperplasia prostática benigna</i>	14
1.8.2. <i>Epidemiología</i>	15
1.8.3. <i>Factores de riesgo</i>	15
1.8.4. <i>Fisiopatología</i>	16
1.8.5. <i>Presentación clínica</i>	17
1.8.6. <i>Diagnóstico</i>	18
1.8.7. <i>Tratamiento</i>	19
A. Tratamiento farmacológico	20
B. Fitoterapia	21
C. Finasteride	21
1.8.8. <i>Testosterona</i>	22
1.8.9. <i>Gynerium sagittatum (caña brava)</i>	24
1.8.10. <i>Marco conceptual</i>	25

CAPITULO III: METODOLOGÍA	28
1.9. Tipo y diseño de la investigación	28
1.10. Diseño de la investigación	28
1.11. Unidad de análisis	28
1.12. Población de estudio	28
1.13. Tamaño de la muestra	28
1.14. Selección de la muestra	28
1.14.1. Tipo de muestreo	28
1.14.2. Criterios de inclusión	28
1.14.3. Criterios de exclusión	29
1.15. Métodos de recolección de datos	29
1.15.1. Preparación extracto metanólico <i>de Gynerium sagittatum (caña brava)</i>	30
1.15.2. Análisis cualitativo de la Marcha fitoquímica	30
• Determinación de saponinas	30
• Determinación de taninos y compuestos fenólicos	30
• Determinación de flavonoides	31
• Determinación de cumarinas	31
• Determinación de quinonas	32
• Determinación de alcaloides	32
1.15.3. Diseño experimental	33
1.15.4. Método de inducción de la hiperplasia prostática <i>benigna (HPB)</i>	34
1.15.5. Método de obtención de muestras <i>Sanguíneas y la extracción de las glándulas             prostáticas, riñón e hígado</i>	35
1.16. Establecimiento de las diferencias histopatológicas Del efecto del extracto metanólico de <i>Gynerium sagittatum</i> (caña brava) en la hiperplasia prostática benigna inducida visualizados a nivel macro y microscópico.	37

Evaluación macroscópica	37
Evaluación microscópica	37
1.17. Análisis e interpretación de la información	37
1.18. Consideraciones éticas	38
<b>CAPÍTULO IV: RESULTADOS</b>	<b>39</b>
<b>CAPÍTULO V: DISCUSIÓN</b>	<b>55</b>
<b>CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES</b>	<b>63</b>
<b>CAPÍTULO VII: RECOMENDACIONES</b>	<b>64</b>
<b>CAPÍTULO VIII: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>65</b>
<b>ANEXOS</b>	

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Contenido cuantitativo isoflavonoides de <i>Gynerium sagittatum</i> (caña brava).	5
Tabla 2. Resultado de marcha fitoquímica de la guía de la <i>Gynerium sagittatum</i> (caña brava)	39
Tabla 3. Estudio de múltiples comparaciones de las medias para evaluar el volumen de la glándula prostática al evaluar el efecto curativo del extracto metanólico de <i>Gynerium sagittatum</i> (caña brava) en la hiperplasia prostática benigna inducida en ratas.	42
Tabla 4. Estudio descriptivo de las medias para evaluar el peso de la glándula prostática al evaluar el efecto curativo del extracto metanólico de <i>Gynerium sagittatum</i> (caña brava) en la hiperplasia prostática benigna inducida en ratas.	43
Tabla 5. Estudio descriptivo de las medias para evaluar los niveles séricos de la Urea, TGP, FA y BT al evaluar el efecto curativo del extracto metanólico de <i>Gynerium sagittatum</i> (caña brava) en la hiperplasia prostática benigna inducida en ratas.	45

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Relación entre la HPB y los síntomas del tracto urinario.	3
Figura 2. Cromatografía en repetición del extracto de metanol y cloroformo de las raíces del arbusto de planta peruana <i>Gynerium sagittatum</i> .	5
Figura 3. Componente químico del Finasteride.	22
Figura 4. Vía de la síntesis de la testosterona en los testículos.	23
Figura 5. Metabolismo de la testosterona.	24
Figura 6. Observación macroscópica de la glándula prostática de la rata macho.	35
Figura 7. La glándula prostática extraída quirúrgicamente de la rata macho después de haber inducido la hiperplasia benigna prostática.	36
Figura 8. Nivel de PSA para determinar el efecto beneficioso del extracto metanólico de guías <i>Gynerium sagittatum</i> ( <i>caña brava</i> ) en la hiperplasia prostática benigna en ratas.	40
Figura 9. Índice prostático al determinar el resultado beneficioso del extracto metanólico de guías de <i>Gynerium sagittatum</i> ( <i>caña brava</i> ) en la hiperplasia prostática benigna en ratas.	41
Figura 10. Dimensiones de glándula prostática al determinar el resultado beneficioso del extracto metanólico de guías de <i>Gynerium sagittatum</i> ( <i>caña brava</i> ) en la hiperplasia prostática benigna en ratas.	42
Figura 11. Peso corporal semanal al determinar el resultado beneficioso del extracto metanólico de guías de <i>Gynerium sagittatum</i> ( <i>caña brava</i> ) en la hiperplasia prostática benigna en ratas.	44
Figura 12. Grupo blanco, se aprecia la glándula prostática bien delimitada con células y estroma prostático normal (40X). Se le administró vía oral suero fisiológico 2 ml/Kg.	46
Figura 13. Grupo control, se aprecia la glándula prostática con hiperplasia glandular y estromal, presencia de cuerpos amiláceos (40X). Se le administró vía subcutánea aceite de oliva (TAO) 0.5 ml + testosterona 25 mg (TAO).	46
Figura 14. Grupo Experimental III, se aprecia una hiperplasia glandular en zona densa y diseminada de la próstata y el estroma exhibe desarrollo fibrovascular (40X). Se le administró vía oral extracto de <i>Gynerium sagittatum</i> ( <i>caña brava</i> ) de 50 mg/kg.	47
Figura 15. Grupo experimental IV, se aprecia que aún se mantienen zonas hipertróficas (40X). Se le administró vía oral extracto de <i>Gynerium sagittatum</i> ( <i>caña brava</i> ) de 250 mg/kg.	47
Figura 16. Grupo experimental V, se observa que se mantienen contornos vasculares de los acinos y fibras musculares aun desarrolladas (40X). Se	48

le administró vía oral extracto de <i>Gynerium sagittatum</i> (caña brava) de 500 Mg/kg.	
Figura 17. Grupo experimental VI, se observa músculo liso, fibrosis en tejido conjuntivo favorable (40X). Se le administró vía oral finasteride 0.6 mg/Kg.	48
Figura 18. Riñón normal (40X). Se le administró vía oral suero fisiológico 2 ml/Kg.	49
Figura 19. Hígado con estructuras conservadas (40X). Se le administró vía oral suero fisiológico 2 ml/Kg.	50
Figura 20. Hígado sin alteraciones histológicas (40X). Se le administró vía oral <i>Gynerium sagittatum</i> (caña brava) extracto 50 mg/kg.	50
Figura 21. Hígado sin alteraciones histológicas significativas (40X). Se le administró vía oral <i>Gynerium sagittatum</i> (caña brava) extracto 250 mg/kg.	51
Figura 22. Hígado sin alteraciones histológicas significativas (40X). Se le administró vía oral <i>Gynerium sagittatum</i> (caña brava) extracto 500 mg/kg.	51
Figura 23. Hígado sin alteraciones histológicas significativas (40X). Se le administró vía oral Finasteride 0.6 mg/Kg.	52
Figura 24. Riñón con estructura histológica normal (40X). Se le administró vía oral <i>Gynerium sagittatum</i> (caña brava) extracto 50 mg/kg.	52
Figura 25. Riñón con estructura histológica conservada (40X). Se le administró vía oral <i>Gynerium sagittatum</i> (caña brava) extracto 250 mg/kg.	53
Figura 26. Riñón congestivo (40X). Se le administró vía oral <i>Gynerium sagittatum</i> (caña brava) extracto 500 mg/kg.	53
Figura 27. Riñón congestivo (40X). Se le administró vía oral Finasteride 0.6 mg/Kg.	54
Figura 28. Representación esquemática de los mecanismos apoptóticos vinculados al sistema endocrino y a la HPB y de sus tratamientos médicos.	19

## LISTA DE ANEXOS

Estudio descriptivo de las medias de los niveles séricos detectados del antígeno prostático específico total (PSA) al determinar el resultado beneficioso del extracto metanólico de guías de *Gynerium sagittatum* (caña Brava) en la hiperplasia prostática benigna en ratas.

Estudio de múltiples comparaciones de las medias de los niveles séricos detectados del antígeno prostático específico total (PSA).

Estudio descriptivo de las medias para evaluar el cambio sobre el Índice prostático al evaluar el efecto beneficioso del extracto metanólico de *Gynerium sagittatum* (caña brava) en la HPB inducida en ratas.

Estudio descriptivo de las medias para evaluar las dimensiones de la glándula prostática al evaluar el efecto beneficioso del extracto metanólico de *Gynerium sagittatum* (caña brava) en la HPB inducida en ratas.

Estudio descriptivo de las medias para evaluar el cambio de los pesos corporales de los animales al determinar el efecto beneficioso del extracto metanólico de *Gynerium sagittatum* (caña brava) en la HPB inducida en ratas.

Constancia de clasificación de la planta *Gynerium sagittatum* (caña brava).

## RESUMEN

**Introducción:** La hiperplasia prostática benigna (HPB) es un problema de salud y el más común en los varones a partir de los 50 años; la planta *Gynerium sagittatum* (*caña brava*) tradicionalmente se usa contra la HPB. **Objetivo:** Evaluar el posible efecto curativo del extracto metanólico de la *Gynerium sagittatum* (GS) en la HPB inducida por testosterona en ratas. **Diseño:** Experimental. **Lugar:** Laboratorio de Farmacología, UNMSM. **Intervenciones:** Se utilizó 36 ratas machos con peso promedio de 300 g  $\pm$  50g y de 2.5 meses de edad, se formaron 6 grupos aleatorios de 6 ratas cada uno; Grupo blanco I: con SF 2 ml/Kg cada 24 hr por VO, Grupo control II: con Aceite de Oliva vía SC 0.5 ml + Testosterona 25 mg (TO), Grupo III: TO + (GS) 50 mg/kg VO, Grupo IV: TO + (GS) extracto 250 mg/kg VO, Grupo V: TO + (GS) extracto 500 mg/kg VO, Grupo VI: TO + Finasteride 0.6 mg/Kg. Post tratamiento se pesaron y midieron las próstatas, riñón e hígado, y se realizó un estudio anatomopatológico, determinación del PSA; determinación sérica de marcadores de toxicidad mediante perfil hepático. **Resultados:** se observó un 99% de disminución del índice prostático comparativo al grupo control I, y se observó un mayor efecto beneficioso con la dosis de 500 mg/kg, ( $P < 0.004$ ). **Conclusión:** El proyecto ha confirmado que el extracto metanólico de las guías de *Gynerium sagittatum* tiene un efecto beneficioso contra la HPB inducida en ratas.

**Palabras clave:** Hiperplasia prostática benigna, *Gynerium sagittatum*, testosterona.

**ABSTRACT**

**Introduction:** Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a health problem and the most common in men from the age of 50; the plant *Gynerium sagittatum* (cane brava) is traditionally used against BPH. **Objective:** To evaluate the possible curative effect of the methanolic extract of *Gynerium sagittatum* (GS) on BPH induced by testosterone in rats. **Design:** Experimental. **Place:** Pharmacology Laboratory, UNMSM. **Interventions:** 36 male rats with an average weight of 300 g  $\pm$  50 g and 2.5 months of age were used, 6 random groups of 6 rats each were formed; White group I: with SF 2 ml / Kg every 24 hr for VO, Control group II: with SC Olive oil 0.5 ml + Testosterone 25 mg (TO), Group III: TO + (GS) 50 mg / kg VO, Group IV: TO + (GS) extract 250 mg / kg OV, Group V: TO + (GS) extract 500 mg / kg OV, Group VI: TO + Finasteride 0.6 mg / Kg. Post-treatment was weighed and prostates, kidney and liver were measured, and an anatomopathological study, PSA determination; serum determination of toxicity markers by liver profile. **Results:** a 99% decrease in the comparative prostatic index was observed in control group I, and a better effect was observed at a dose of 500 mg / kg, (P <0.004). **Conclusion:** This study has shown that the methanolic extract of the guidelines of *Gynerium sagittatum* have a beneficial effect against BPH induced in rats.

**Key words:** Benign prostatic hyperplasia, *Gynerium sagittatum*, testosterone.

# **I. INTRODUCCIÓN**

## **1.1 Situación problemática**

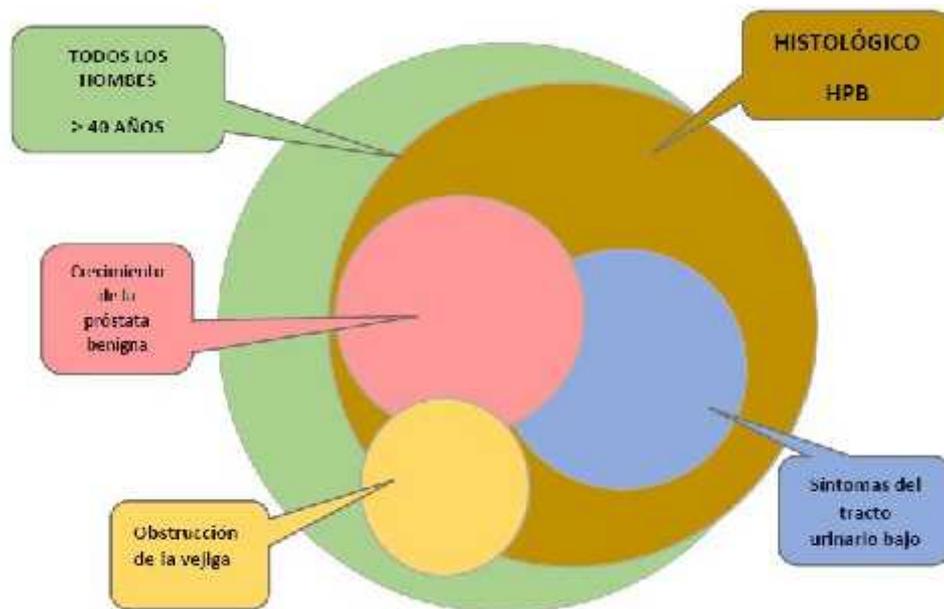
La hiperplasia prostática benigna (HPB) es una problemática a nivel mundial que representa al tumor benigno más común observado en los varones a partir de los 50 años de edad y su malignidad corresponde al quinto cáncer más frecuente en el mundo.

En el mundo la hiperplasia, se encuentra en casi el 50% de los pacientes de 60 años y el 90% en los pacientes de 80 años, con inexistencia bajo los 30 años. Si consideramos que la prevalencia de síntomas del tracto urinario inferior (STUI) aumenta con la edad y que la población en la mayoría de los países europeos está envejeciendo, el número de varones que consultan en busca de tratamiento médico por STUI/HPB aumentará significativamente en los próximos 20 años. La mortalidad por HPB es baja y su actitud evolutiva condiciona la aparición de síntomas miccionales con intensidad variable y repercusión en la calidad de vida de los pacientes. En el caso de la prevalencia de la HPB a nivel histológico, se estima que ocurre en el 8% de los varones de 31 a 40 años, hasta en el 50% de los varones de 51 a 60 años y en más del 80% de varones de más de 80 años y es rara en hombres jóvenes. Los síntomas se evalúan a partir de la utilización de escalas de puntuación de síntomas, y de todas ellas preferentemente el International Prostate Symptom Score (IPSS), que puntúa de 0 a 35 (puntuaciones por encima de 7 puntos permiten establecer una prevalencia de hasta el 40% en hombres de más de 50 años, (Mejía M, et al 2016).

Los síntomas de HPB aparecen antes de los 40 años, siendo del 14% de los 40 a 50 años, del 50% en la sexta década, y hasta del 90% a partir de los 70 años. (Speakman MJ, et al, 2004).

Por medio de otras fuentes internacionales podemos observar que la evidencia anatómica o histológica de HPB encontrada en estudios sobre autopsias se ha estimado en los rangos de 50- 60 años (40 %), 60-70 años (60 %) y 70-80 años (80 %) (Prósper M, 2008).

La enfermedad se convierte en una entidad clínica cuando se asocia con síntomas subjetivos, la manifestación más común son los síntomas del tracto urinario inferior (STUI). Sin embargo, debe reconocerse que no todos los varones con histología de HPB desarrollarán STUI significativos, aunque otros hombres que no tienen histología de HPB desarrollarán STUI. La prevalencia de los síntomas y signos de la HPB en los hombres pueden tener otras afecciones de la próstata y ser factor de riesgo prostatitis o cáncer de próstata, otras causas de obstrucción de la salida subvesical (uretra), estenosis, esclerosis del cuello de la vejiga, condiciones de la vejiga (carcinoma en in situ, inflamación, cálculos u otras condiciones que conducen a lo inespecífico que se le considera una constelación de síntomas comúnmente etiquetados como "STUI" (Infecciones del tracto urinario bajo). Otra parte importante es el hecho de que en hombres que envejecen, la próstata tiende a aumentar de tamaño. (Claus G. Roehrborn, 2005; Sherif M. et al, 2018) (Ver Figura 1).



**Figura 1. Relación entre la HPB y los Síntomas del tracto Urinario.**  
**Fuente: Claus G. Roehrborn, (2005).**

Las opciones farmacológicas que tenemos en la actualidad son las siguientes:

- Bloqueadores del receptor alfa-adrenérgico
- Inhibidores de la 5-alfa reductasa
- Inhibidores de la enzima fosfodiesterasa-5
- Agentes anticolinérgicos

Sin embargo, el creciente interés en los productos naturales con presencia de flavonoides se debe a la apreciación de su amplia actividad farmacológica con efectos protectores en patologías como diabetes mellitus, cáncer, cardiopatías, infecciones víricas, úlcera estomacal y duodenal, e inflamaciones. (Martínez S, 2002).

La presente investigación será un aporte al conocimiento farmacológico y fitoquímica de la especie *Gynerium sagittatum* (*caña brava*), lo que podrá validar su uso tradicional. Teniendo en cuenta la magnitud del problema, esta investigación pretende contribuir con la terapia de la HPB, para poder tomarla en cuenta para el futuro, lo que ayudará a reducir gastos, dando una alternativa a los medicamentos convencionales, que presentan un alto costo.

## 1.2 Formulación del problema

¿Presentará un efecto beneficioso el extracto metanólico de *Gynerium sagittatum* (caña brava) en la HPB inducida por testosterona en ratas?

## 1.3 Justificación teórica

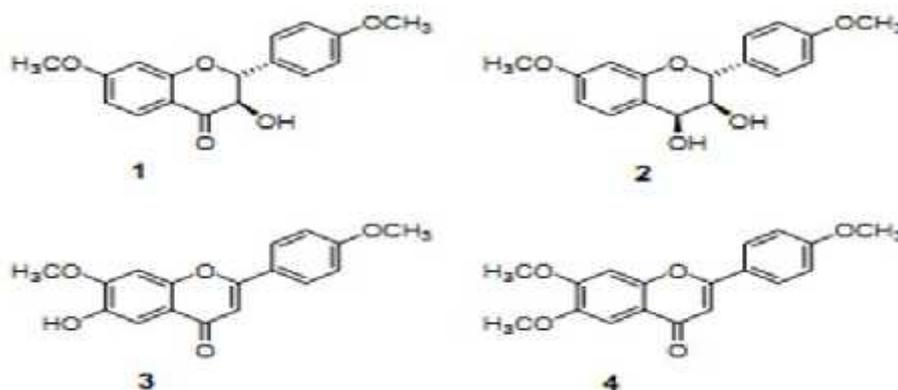
La planta *Gynerium sagittatum* (Aubl.) Beauv. (Poaceae), perteneciente a la SUBFAMILIA BAMBUSOIDEAE, TRIBU BAMBUSEAE y SUBTRIBU BAMBUSINAE (Olivier, 2008), es un arbusto de tamaño regular en relación a su altura, que lo podemos ubicar en muchas partes de las orillas de los ríos en México, Paraguay, Argentina y a lo largo de las costas de la Amazonía peruana, donde se le conoce con el nombre de caña brava.

En la región Amazónica del Perú se ha utilizado una infusión de las raíces de *Gynerium sagittatum* como una costumbre tradicional como anti-inflamatorio, analgésico y el remedio diurético. Los estudios muestran el aislamiento de flavonoides del extracto de cloroformo de las raíces del *Gynerium sagittatum* y se muestran como siguen: (2R, 3R) -2,3-trans-7, 40- dimetoxidihydroflavonol, (2R, 3S, 4S) -2,3-trans-3,4-Cis-7,40-dimetoxi-3,4-flavandiol, 6-hidroxi-7, 40-dimetoxiflavona y 6, 7,40-trimetoxiflavona, junto con cuatro isoflavones conocidos también como ferreirin, dihydrocajanin, dalbergoidin, dihydro biochanina A. Además, se aislaron compuestos conocidos como 7,40-dimetoxiflavona, isopratol, arjunolone, Tricin, Tricin-5- DAB-glucopiranosido, naringenina, zcinnamico ácido, el ácido E-cinámico, el ácido 2-propenoico, el ácido p-cumárico y el ácido ferúlico, ver Tabla 1 y Figura 2 (Benavides et al, 2007).

**Tabla 1. Contenido Cuantitativo de Isoflavonoides de la planta *Gynerium sagittatum* (caña brava).**

Compound	Dried roots (mg/kg)
Biochanin A	373 ± 21
Dalbergoidin	163 ± 3
Ferreirin	41 ± 4
Dihydrocajanin	27 ± 2
Dihydrobiochanin A	15 ± 2

Fuente: Benavides A, et al, (2007).



**Figura 2. Estructura química del extracto de metanol y cloroformo de las raíces del arbusto de planta peruana *Gynerium sagittatum*.**

Fuente: Benavides A, et al, (2007).

Muchos estudios demuestran y explican los efectos beneficiosos del consumo incrementado de vegetales y frutas alrededor del mundo, y dentro de los cuales los flavonoides han sido estudiados muy arduamente para poder saber cuáles son sus propiedades benéficas en la salud. Los flavonoides son compuestos que se producen de forma segura en los alimentos de las plantas de origen vegetal. Las variaciones en el anillo heterocíclico C, es el que le da la nomenclatura a los flavones, flavonas, catequinas, flavanonas, antocianidinas y las isoflavonas; y la estructura básica de los flavonoides permite varios patrones de sustitución en el benceno, los anillos A y B dentro de cada clase de flavonoides: hidroxilos fenólicos, o- azúcares, grupos metoxi, sulfatos y glucurónidos. Existen más de 4000 tipos diferentes en forma natural de los flavonoides. Debido a sus propiedades antioxidantes in vitro y su papel inhibitor en diversas etapas de desarrollo de tumores en estudios con animales, los flavonoides pueden contribuir a los efectos protectores de los vegetales y frutas. (Hollman P, 1997).

Los flavonoides son metabolitos secundarios de las plantas, presentes en todas las plantas vasculares terrestres. Los flavonoides son definidos químicamente como sustancias compuestas de una estructura común fenilcromanona (C6- C3-C6), con uno o más sustituyentes hidroxilo, incluidos los derivados. Los flavonoides, isoflavonoides tienen un esqueleto de 3 Fenilcromanona que se deriva de la 2-fenilcromanona que es el esqueleto de los flavonoides. Los isoflavonoides se encuentran en las plantas de la subfamilia Papilionoideae de las leguminosas, que incluye la soja. (Birt D et al, 2001).

Semillas de lino (linaza) es la principal fuente de lignanos y contiene los lignanos vegetales secos isolariciresinol, como diglicosido, que pueden ser metabolizados por las bacterias intestinales de los lignanos a enterodiol y enterolactona. Los lignanos

son, una distribución más amplia de las isoflavonas en las plantas, y también están presentes en las semillas (por ejemplo, semillas de sésamo), cereales, granos, frutas y hortalizas. Se ha reportado también un efecto estrogénico y antiestrogénico en los lignanos y las isoflavonas, que son también inhibidores de la aromatasa y  $5\alpha$ -reductasa. Los isoflavonoides son también inhibidores de tirosina quinasas, topoisomerasas y la angiogénesis. Además, todos estos estrógenos de plantas débiles son compuestos polifenólicos y por lo tanto anti-oxidantes. (Morton M, 1997; Griffiths K, 1998).

Las isoflavonas ejercen efectos agonistas y antagonistas del receptor de estrógeno (RE) en función de la proporción relativa de los esteroides y fenoles (isoflavonoides) estrogénicos. Las isoflavonas son capaces de unirse al receptor RE humano, para activar ese receptor, y para iniciar la expresión de genes que está vinculado al receptor RE. Sin embargo, en comparación con la  $17\beta$ -estradiol, estos compuestos fenólicos tienen una afinidad baja por los receptores es por eso que son estrógenos débiles, con potencias entre estrogénicos  $10^{-2}$  y  $10^{-4}$  en comparación con el  $17\beta$ -estradiol. El efecto débil estrogénico de las isoflavonas significa que también presentan actividad moderada antiestrogénica. (Brown D, 2005).

Los estudios demuestran que flavonoides como la genisteína, daidzeína, biochanina, y los metabolitos de isoflavonas como equol son potentes inhibidores de la actividad de la  $5\alpha$ -reductasa, que produce 80% de inhibición a concentraciones de  $100 \mu\text{M}$ . La  $5\alpha$ -reductasa se encuentra en la membrana nuclear de las células de la próstata y es responsable de la conversión de testosterona a la  $5\alpha$ -dihidrotestosterona (DHT). Otros investigadores han demostrado también que los isoflavonoides también inhiben la enzima  $17\beta$ - hidroxisteroide deshidrogenasa y como se sabe esta enzima tiene una influencia significativa sobre el metabolismo de los andrógenos y los estrógenos. Es de mucho interés que los inhibidores  $5\alpha$ -reductasa sintéticos, como, por ejemplo, el finasteride, que son actualmente empleados en el tratamiento de la HPB y se están evaluando como agentes quimiopreventivos en cáncer de próstata. (Griffiths K, 1998; Brown D, 2005).

Brown D (2005) también demostró que la biochanina es un potente estimulador de la enzima UDP-glucuroniltransferasa en las células de la próstata humana, lo que lleva a la acumulación intracelular de la testosterona en forma de metabolitos en forma de glucuronizado. Al aumentar la glucuronización intracelular de testosterona, la biochanina disminuye la liberación estimulada de la testosterona del antígeno prostático específico (PSA), que apunta disminuir los efectos de los andrógenos

sobre la próstata, (Sherif M, et al., 2018).

## **1.4 Justificación práctica**

Los tratamientos médicos convencionales para la HPB incluyen específicamente el tratamiento farmacológico existente y que en la gran mayoría de los casos son costosos y con la presencia de muchos eventos adversos) y el tratamiento quirúrgico como última elección y que en muchos casos resultan inespecíficos y costosos, con evoluciones paliativas pero no resolutivas y debido a esta constante existencial nos exige a una búsqueda de recursos terapéuticos alternativos y una de nuestras alternativas es la fitoterapia.

Entre las opciones de terapia médica, los pacientes y los médicos pueden elegir entre una gran variedad de preparaciones Fito terapéuticas o de hierbas, y manejarlos como tratamiento coadyuvante a los medicamentos farmacológicos actuales.

Es así que, como línea de investigación se pretende confrontar un problema de salud pública actual como es la HPB, utilizando eficazmente el recurso Fito terapéutico del efecto beneficioso de la *Gynerium sagittatum* (caña brava) y a la vez esta investigación pretende contribuir con la terapia de la HPB, para poder tomarla en cuenta para el futuro, lo que ayudará a reducir gastos, dando una alternativa a los medicamentos convencionales, que presentan un alto costo para las entidades sanitarias públicas y privadas.

## **1.5 Objetivos**

### **1.5.1 Objetivo general**

Comprobar el posible efecto beneficioso de el extracto metanólico de la *Gynerium sagittatum* en HPB inducida por testosterona en ratas.

### **1.5.2 Objetivos específicos**

1. Análisis Cualitativo de la Marcha Fitoquímica de *Gynerium sagittatum*
2. Cuantificar los niveles del antígeno prostático (PSA) antes y después del tratamiento con el extracto metanólico de *Gynerium sagittatum* en la HPB inducida por testosterona en rata.
3. Determinación del índice prostático.
4. Establecer las dimensiones de la glándula prostática considerando el largo, ancho y Altura
5. Evaluación del volumen de la glándula prostática al evaluar el efecto

beneficioso del extracto metanólico de guías de *Gynerium sagittatum* (*caña brava*)

6. Establecer el peso de la glándula prostática durante los 30 días del ensayo.
7. Evaluación peso corporal y la correlación del aumento peso de la glándula prostática durante los 30 días de duración del ensayo
8. Realizar los análisis bioquímicos para determinar los niveles séricos de Urea, TGP, FA y BT y evaluar toxicidad por medio de la elevación de dichos parámetros bioquímicos.
9. Analizar los cambios histopatológicos de las glándulas prostáticas en ratas con HPB inducido con testosterona y con el tratamiento del extracto metanólico de *Gynerium sagittatum*.
10. Determinar la toxicidad del extracto metanólico de *Gynerium sagittatum* (*caña brava*) con el perfil hepático de ratas con HPB inducido con testosterona, mediante le observación de los cambios histopatológicos de los órganos como el hígado y riñón.

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1 Marco epistemológico y filosófico

La planta *Gynerium sagittatum*, es un arbusto de tamaño regular en relación a su altura, que lo podemos ubicar en muchas partes de las orillas de los ríos en México, Paraguay, Argentina y a lo largo de las costas de la Amazonía peruana, donde se le conoce con el nombre de caña brava. En la región Amazónica del Perú se ha utilizado y se continúa utilizando como una infusión de las raíces y de la guía de *Gynerium sagittatum* como una costumbre tradicional como anti-inflamatorio, analgésico y el remedio diurético, (Olivier, 2008); se ha pretendido estudiar el efecto curativo en la hiperplasia prostática benigna a través del método científico por intermedio de la experimentación, (Keuth, 2015).

### 2.2 Antecedentes de investigación

Zhang et al., en el año 2008, en su investigación “Effects of the polysaccharide fraction of *urtica fissa* on castrated rat prostate hyperplasia induced by testosterone propionate”, con el objetivo de investigar los efectos inhibidores del polisacárido fracción de *urtica fissa* en la hiperplasia de próstata de rata castrada inducida por propionato de testosterona; aplicando el método de la castración en ratas inducidas con propionato de testosterona ( 0.5 ml/0.1 ml por rata) por tres semanas; mostraron resultados positivos en relación a la inhibición de la hiperplasia prostática benigna de rata mediante la administración oral de la fracción de polisacáridos crudo de la *urtica fissa*, lo cual indica que este estudio puede servir como base para la fitoterapia con *urtica fissa* en la HPB.

Dehia et al, el año 2008, realizó un Metanálisis con el objetivo de investigar el efecto de la fitoterapia para los síntomas del tracto urinario secundario a la hiperplasia prostática benigna, donde se estudió cuatro componentes, los cuales fueron: *serenoa repens* (saw palmetto), *pygeum africanum*, *secale cereale e hypoxis rooperi*, para lo cual se realizaron dos revisiones sistemáticas y tres ensayos para evaluar el componente *serenoa repens*. Los datos mostraron una mejoría de los síntomas y las tasas de flujo urinario, también el autor mostró los resultados de un ensayo clínico que fueron equívocos y otros dos ensayos una igualdad de resultado con el placebo. Las revisiones sistemáticas se utilizaron también para evaluar los componentes *pygeum africanum*, *secale cereale e hypoxis rooperi*, para lo cual *pygeum africanum* y *rooperi h.* y que también mostraron un resultado positivo en relación a la mejoría de los síntomas urinarios

y la tasa de flujo en comparación del placebo, mientras que *secale cereale* mostró una mejoría en los síntomas urinarios, pero no mostró ningún resultado bueno en las tasas de flujo.

Skender S, et al, el año 2017, realizó un estudio clínico con pacientes tratados con extracto de *serenoa repens* (320 mg/día) el cual mostró un aumento significativo de los parámetros de uroflujometría, pero esto parece tener una importancia clínica marginal. Los niveles de PSA sérico se mantuvieron prácticamente sin cambios en ambos grupos durante el seguimiento. Se evidenció que el tamaño de la próstata aumenta y la proporción de pacientes con volumen de próstata > 40 ml fue significativamente menor en el grupo SRT que en los grupos de control durante el seguimiento de 1 año. El promedio medio de la puntuación internacional de síntomas de próstata se redujo notablemente en el grupo tratado con *serenoa repens*, que refleja los síntomas del tracto urinario inferior. Las mejoras leves del flujo de orina, el tamaño de la próstata y la puntuación internacional de síntomas de próstata durante 12 meses el tratamiento con el SRE indica la posible eficacia de este agente fito terapéutico en pacientes con HPB.

Martínez et al, en el año 2004, con el objetivo de estudiar el efecto de una suspensión integral de *lepidium latifolium* en hiperplasia prostática inducida experimental, en ratas. La metodología que se usó fue el tratamiento oral con 0,86 mg de kg durante 1 mes, y mostró una reducción significativa del tamaño y el volumen de la próstata en ratas castradas donde la hiperplasia se indujo por tratamiento con esteroides. Utilizando dicho método donde se observó que el tratamiento en ratas castradas con hiperplasia prostática benigna inducidas con testosterona y 17-beta- estradiol( 1.25 mg/kg – 0.125 mg/kg) por seis meses, demostraron unos resultados donde la suspensión integral de *lepidium latifolium* mostró una actividad significativa para el tratamiento de la HPB inducida experimentalmente con ratas, donde se evidencia una reducción del peso y volumen de la próstata en 28.6% y 27.9% respectivamente, los autores concluyen que el resultado positivo puede deberse a la presencia de flavonoides, acción antiinflamatoria, antioxidante, esteroidea y tal vez por la inhibición de la enzima aromatasa, (Sherif M, et al, 2018).

Coppenolle et al, en el año 2000, realizó un estudio donde el objetivo fue analizar y comparar los efectos de dos fármacos (inhibidor de la 5 alfa- reductasa) utilizados en la terapia de la hiperplasia prostática benigna: extracto

lipidosterólico de *serenoa repens* (LSESR) y finasteride en un modelo in vivo de hiperplasia prostática de rata inducida por hiperprolactinemia en un periodo de treinta días, donde demuestran que el extracto lípido esterólico de *serenoa repens* (LSESR) inhibe la hiperplasia prostática benigna de rata lateral inducida por la hiperprolactinemia. También se observó que finasteride, un inhibidor específico de la 5 alfa- reductasa, es ineficaz en antagonizar la acción de la prolactina; Este estudio demuestra por primera vez que el *serenoa repens* (LSESR) tiene una actividad anti prolactina. Ambos LSESR y finasteride causaron una disminución significativa en el peso de los animales no castrados y esto se debe a la inhibición androgénica. De acuerdo con estos resultados, se identifican dos tipos de acciones del LSESR: inhibición de la estimulación de los andrógenos y la inhibición de los efectos inducidos por la hiperprolactinemia.

Singh et al, en el año 2007, con el objetivo de evaluar el efecto de la palma enana americana en la función hepática de la rata midiendo sus efectos sobre varias enzimas y la formación de malondialdehído (MDA), un subproducto de la peroxidación lipídica en ratas Sprague-Dawley, donde se evaluó la hepatotoxicidad del *saw palmetto* (*serenoa repens*) mediante la medición de sus efectos sobre varias enzimas y la formación de malondialdehído (MDA), un subproducto de la peroxidación lipídica (el aumento de estos parámetros es signo de hepatotoxicidad). El tratamiento fue por dos o cuatro semanas con placebo y con *saw palmetto* (9.14 ó

22.86 mg/kg/peso corporal/día). Los resultados no mostraron diferencias significativas en el peso corporal de los animales, la actividad enzimática, o la formación de MDA, tanto a nivel de tiempo o en relación a la dosis, en comparación con los grupos controles. Los datos indican que, a las dosis y los períodos de tiempo a prueba, el *saw palmetto* no produjo ningún efecto significativo sobre los marcadores biológicos normales de toxicidad hepática, lo cual nos indica la seguridad que tiene la ingesta de este componente en relación al tratamiento de HPB.

Buck, en el año 2004, realizó un Metanálisis realizado sobre el efecto terapéutico de *serenoa repens* sobre la hiperplasia prostática benigna, con el objetivo de analizar la gran cantidad de estudios de laboratorio in vivo e in vitro que se han realizado con extracto de *serenoa repens* para dilucidar los mecanismos de acción demostró que en estudios clínicos controlados con placebo y comparativos de permixon (*saw palmetto*) muestra que tiene una eficacia para la HPB y los síntomas del tracto urinario que esto conlleva, donde manifiestan que los

posibles mecanismos de acción del extracto de *serenoa repens* en HPB son: 1) la acción anti- androgénica a través de mecanismos hormonales por inhibición de las isoenzimas 5- $\alpha$  Reductasa I y II , y la inhibición de la unión de DHT a los receptores de andrógenos citosólicos; la inhibición de los receptores de estrógeno nucleares por modulación de la prolactina en el crecimiento del tejido prostático inducido por la transducción del receptor de la señal. 2) efectos antiinflamatorios por inhibición de las enzimas de la vía de la ciclooxigenasa y lipooxigenasa en la cascada de los eicosanoides.3) la inducción de la apoptosis y la inhibición de la acción anti proliferativa del FGF-B inducida por la proliferación epitelial de la próstata.

## **2.3 Bases teóricas**

### **2.3.1 Hiperplasia Prostática Benigna**

Se define histológicamente al crecimiento benigno del epitelio estromal y epitelial de la glándula próstata. Puede producir STUI: aumento de la frecuencia urinaria, premura miccional, nicturia, disminución del chorro de orina y vaciado vesical, (Grillo C, 2015, Sheriff M, et al, 2018).

Gomella L, (2015), describe las definiciones de la Sociedad Internacional de Incontinencia:

- HPB es un término usado (y reservado para) el patrón histológico típico que define la enfermedad.
- La obstrucción prostática benigna es una forma de obstrucción de la salida de la vejiga y puede diagnosticarse cuando se sabe que la causa de la obstrucción de la salida es el agrandamiento prostático benigno, debido a la HPB histológicamente comprobada.
- El agrandamiento prostático benigno se define como agrandamiento de la próstata debido a la HPB histológicamente comprobado. El término "agrandamiento prostático" debe usarse en ausencia de histología prostática.

### **2.3.2 Epidemiología**

La incidencia es de 50% en los hombres mayores de 40 años que desarrollarán evidencia histológica de HPB. El 30-50% de estos hombres desarrollarán STUI molestos (Gomella L, (2015).

La prevalencia histológica de HPB aumenta con la edad:

- 10% para hombres en sus 30 años
- 20% para hombres de 40 años
- 50-60% para hombres de 60 años
- 80-90% para hombres en sus 70 y 80 años

Los hombres con aumento de próstata significativo (> 50 cc) tienen 3,5 veces más probabilidades de tener STUI moderados a graves.

### **2.3.3 Factores de riesgo**

Si bien los antecedentes familiares y el avance de la edad son factores de riesgo para la HPB, la evidencia de la comorbilidad, factores ambientales, dietéticos o relacionados con el estilo de vida generalmente son débiles. En un estudio de envejecimiento masculino de la Universidad de Massachusetts dio como resultado lo siguiente: Fumar cigarrillos y aumentar la actividad física da una protección contra la HPB, las enfermedades del corazón se correlacionan con el desarrollo de HPB. Existe una posible asociación entre la obesidad y el volumen de la próstata / STUI. Genéticamente algunos hombres con edad más temprana y glándulas más grandes tienen antecedentes familiares de HPB (Gomella L, (2015), Park E, et al 2018).

### **2.3.4 Fisiopatología**

Enfermedad que depende de la testosterona (T). Esta hormona ingresa al epitelio prostático de directamente, y estimula a receptores androgénicos (RA). En el estroma prostático, con la entrada de la dihidrotestosterona (DHT) a causa de la enzima 5-alfa reductasa tipo 2, se une a los RA. Ambas células provocan la síntesis de factores de crecimiento. (Wein A, et al 2016; Coli L, et al 2018; Park E, et al 2018).

El crecimiento celular se produce en la zona de transición de la glándula prostática. La zona de transición genera una fuerza pasiva sobre la luz de la uretra prostática. (Roehrborn C, 2005).

El músculo detrusor debe esforzarse para vencer la obstrucción del crecimiento prostático. Finalmente, se altera la contractilidad, entonces el chorro de orina se vuelve débil y la micción dificultosa, generándose un residuo postmiccional, (Grillo C, 2015), (Wein A et al, 2016).

### 2.3.5 *Presentación clínica*

El paciente viene a su consulta STUI: (Roehrborn C, 2005):

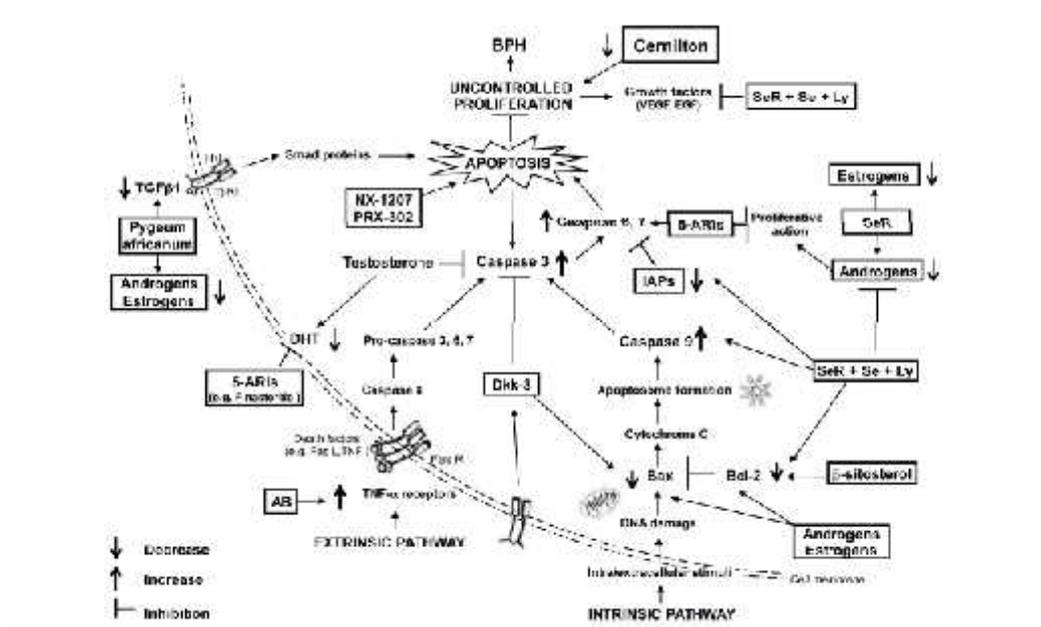
- A. Se levanta en la noche a orinar varias veces (nicturia).
- B. El chorro es más débil que antes.
- C. Apuro por ir a orinar que se intensifica con el frío
- D. Dificultad para empezar a orinar por la mañana
- E. Gotea luego de orinar.
- F. El chorro es bífido.
- G. Orina, frena y luego sigue, la micción en dos tiempos.
- H. Hematuria
- I. Incontinencia)
- J. Vejiga residual
- K. Infecciones urinarias
- L. Globo vesical
- M. Litiasis vesical, (Grillo C, 2015).

### 2.3.6 *Diagnóstico*

Ante la sospecha de STUI, se inician los exámenes para hacer el diagnóstico. El interrogatorio es muy importante. Se puede valorar los síntomas con el score del IPSS (International Prostate Symptom Score) que calcula directamente los síntomas de 0-35 puntos, siendo síntomas leves 0-7, moderados 8-19 y severos de 20-35. En el examen físico se encuentra globo vesical. El tacto rectal no busca la presencia de nódulos en la próstata, sino también el tamaño de la glándula prostática. En el examen de laboratorio, se solicita el antígeno prostático específico (PSA), (Roehrborn C, 2005). El sedimento de orina y el urocultivo para observar micro hematuria e infección urinaria, (Wein A et al, 2016).

### 2.3.7 *Tratamiento*

La farmacoterapia actual se centra en el componente estático de HPB, que incluye el finasteride y dutasteride, y los antagonistas de los receptores beta adrenoceptores como tamsulosina y alfuzosina. Ambas clases de drogas interfieren significativamente con la maquinaria de apoptosis. Además, los suplementos fitoterápicos y los nuevos medicamentos también pueden modular varios pasos moleculares de la apoptosis (Ver Figura 3) (Minutoli Let al, 2016).



**Figura 3. Representación esquemática de los mecanismos apoptóticos vinculados al Sistema endocrino y a la HPB y de sus tratamientos médicos.**  
Fuente: Minutoli L, et al, (2016).

**A. Tratamiento farmacológico:** existe bloqueadores hacia los receptores alfa adrenérgicos que actúan sobre la fuerza activa del músculo liso prostático y son: silodosina, alfuzosina, terazosina, doxazosina y tamsulosina. Todos tienen eventos adversos como, eyaculación retrógrada, hipotensión ortostática, astenia, rinitis y síncope. (Wein A et al, 2016).

También hay medicamentos como los inhibidores de la enzima 5-alfa reductasa (5-alfaR). Que impide la fuerza pasiva del crecimiento glandular tanto el finasteride y el dutasteride que son inhibidores competitivos de dicha enzima, subtipo II. Sus efectos adversos son disminución de la libido, disfunción sexual eréctil. Estas drogas reducen los valores de PSA al 50%, (Grillo C, 2015; Wein A et al, 2016; Gomella L, (2015); Coli L, et al 2018).

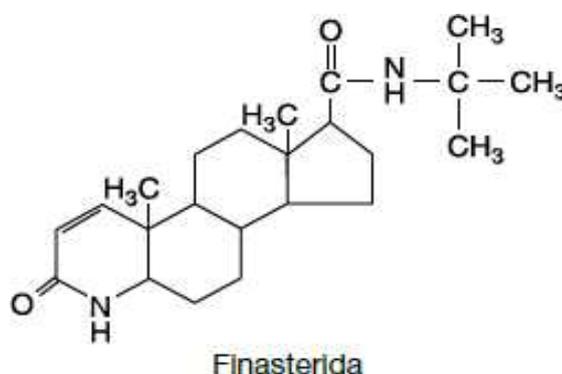
**C. Fitoterapia:** Vanaclocha B, en el año 2000, Menéndez R, en el año 2006 y Shoieb S et al, en el año 2018 comunican que se puede emplear los extractos de plantas que tengan fitoesteroles y citoesteroles. Que actúan en el metabolismo de las prostaglandinas (con un efecto antiinflamatorio), acción antiestrogénica (con disminución de la globulina transportadora de testosterona) e incluso una inhibición de los factores de crecimiento. Estas especies son las siguientes:

- *Pygeum africanum* (ciruelo africano).
- *Urtica dioica* (ortiga mayor).
- *Curcubita pepo* (zapallito italiano).

- *Serenoa repens* (palma enana americana).

### 2.3.8 *Finasteride*

Dado que la dihidrotestosterona -no la testosterona- parece ser el andrógeno esencial en la próstata, los efectos androgénicos en ésta y otros tejidos dependientes de la dihidrotestosterona similares se pueden atenuar con el uso de un inhibidor de la 5 alfa reductasa. El finasteride (ver Figura 3) inhibidor de esta enzima, causa disminución de las concentraciones de dihidrotestosterona, que se inicia en las ocho horas siguientes a su administración y dura casi 24 horas. De 40 a 50% de la dosis se degrada en el metabolismo; más de la mitad se excreta en las heces. La dosis es de 5 mg/día, (Hilal R, 2015), (Bertran G, 2016).

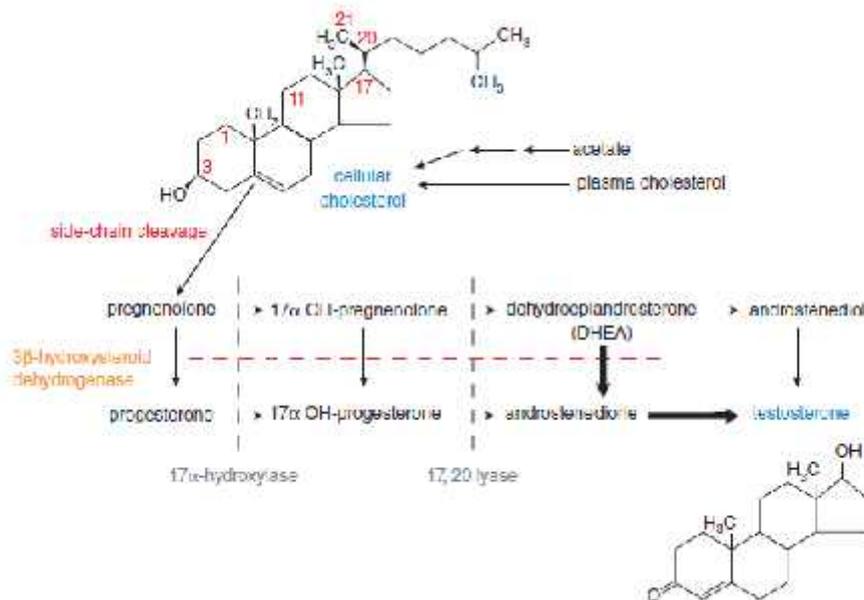


**Figura 4.** Componente químico del finasteride.

Fuente: George P. Chrousos. (2016). *Hormonas gonadales y sus inhibidores*. En B. G. Katzung. 13th Ed. (2016).

### 2.3.9 *Testosterona*

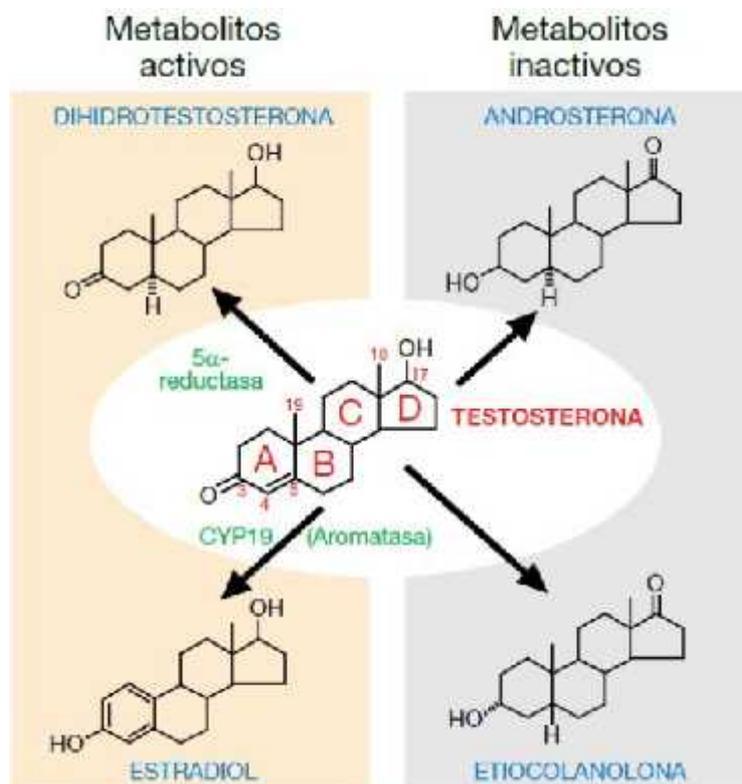
En los varones, la testosterona es el principal andrógeno secretado. Las células de Leydig sintetizan la mayor parte de dicha hormona por las vías que se incluyen en la figura 4. En las mujeres, la testosterona también constituye un andrógeno principal y es sintetizado en el cuerpo amarillo y en la corteza suprarrenal por vías similares. La androstenediona y la dehidroepiandrosterona, precursores de la testosterona, son andrógenos débiles que los tejidos periféricos transforman en testosterona, (Katzung B, 2016).



**Figura 5.** Vía de la síntesis de la testosterona en los testículos.

**Fuente:** Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton. (2015). *Andrógenos*. En Goodman & Gilman. Second Ed. (2015).

La testosterona tiene diferentes efectos en tejidos, en forma directa y por medio de su metabolismo hasta generar dihidrotestosterona y estradiol (ver figura 5). La enzima  $5\alpha$ -reductasa cataliza la conversión de testosterona en dihidrotestosterona; esta última se une al receptor de andrógeno (RA) que posee mayor afinidad que la testosterona y activa la expresión génica con mayor eficacia. Se han identificado dos formas de  $5\alpha$ -reductasa: la del tipo I que aparece predominantemente en piel extra genital, hígado y huesos, y la del tipo II que se localiza predominantemente en tejido urogenital en varones, y piel de genitales en varones y mujeres. La enzima compleja aromatasa, que aparece en muchos tejidos, cataliza la conversión de testosterona en estradiol; tal mecanismo origina cerca de 85% del estradiol circulante en varones; el resto es secretado directamente por los testículos. El metabolismo hepático transforma la testosterona en compuestos biológicamente inactivos como son la androsterona y la eticolanolona (ver figura 5). La dihidrotestosterona es metabolizada hasta formar androsterona, androstenediona y androstandiol (Hilal R, 2015), (Katzung B, 2016).



**Figura 6.** Metabolismo de la testosterona.

Fuente: Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton. (2015). Andrógenos. En Goodman & Gilman. Second Ed. (2015).

### 2.3.10 *Gynerium sagittatum* (Caña brava)

La planta *Gynerium sagittatum* (Aubl.) Beauv. (Poaceae), perteneciente a la SUBFAMILIA BAMBUSOIDEAE, TRIBU BAMBUSEAE y SUBTRIBU BAMBUSINAE (Olivier, 2008), es un arbusto de tamaño regular en relación a su altura, que lo podemos ubicar en muchas partes de las orillas de los ríos en México, Paraguay, Argentina y a lo largo de las costas de la Amazonía peruana, donde se le conoce con el nombre de caña brava. En la región Amazónica del Perú se ha utilizado una infusión de las raíces de *Gynerium sagittatum* como una costumbre tradicional como anti- inflamatorio, analgésico y el remedio diurético. Los estudios muestran el aislamiento de flavonoides del extracto de cloroformo de las raíces del *Gynerium sagittatum* y se muestran como siguen: (2R, 3R) -2,3-trans-7, 40-dimethoxydihydroflavonol (1), (2R, 3S, 4S) - 2,3-trans-3,4-Cis-7,40-

dimetoxi-3,4-flavandiol (2), 6-hidroxi-7, 40-dimetoxiflavona (3) y 6,7,40-trimethoxyflavone (4), junto con cuatro isoflavones conocidos también como ferreirin (5), dihidrocajanin (6), dalbergioidin (7), dihydrobiochanin A (8), y una isoflavonas conocida como biochanina A (9). Además, se aislaron compuestos conocidos como 7,40-dimetoxiflavona (10), isoprato (11), arjunolone (12), Tricin (13), Tricin-5-DAB-glucopiranosido (14), naringenina (15), Zcinnamico ácido (16), el ácido E-cinámico (17), el ácido 2-propenoico (18), el ácido p-cumárico (19) y el ácido ferúlico (20). La cromatografía en repetición del extracto de metanol y cloroformo de las raíces del arbusto de planta peruana *Gynerium sagittatum* han proveído cuatro nuevos componentes de isoflavonoides, La ausencia del grupo OH en la posición 5 de estos cuatro nuevos componentes hace de estos flacones muy inusuales, como se muestra en la tabla 1, el mayor componente encontrado en la *Gynerium sagittatum* peruana fue la biochanina A, seguido por dalbergioidin, pero la cantidad de otros flavonoides como (ferreirin, dihidro kajaanin, dihidro biochanin A), también fueron de cantidad considerable. La elevada cantidad encontrada de estos isoflavonoides en la planta *Gynerium sagittatum*, hace de esta una buena fuente natural de estos componentes y también se muestra un uso con gran potencial como alternativa para la creación de medicinas a base de isoflavonoides (Benavides et al, 2007).

### **2.3.11 Marco conceptual**

- Hiperplasia prostática benigna: crecimiento no maligno de la glandula próstata en hombres de edad avanzada; se desarrolla de forma estricta relacionado con la edad en casi todos los hombres, a partir de los 40 años de edad.
- Receptores de andrógenos (RA): Los andrógenos son sintetizados y segregados como testosterona. Sus efectos son mediados a través del RA. El complejo RA es miembro de la familia de receptores de hormonas esteroideas. Luego de ingresar a la célula y antes de ejercer su función, la testosterona puede ser metabolizada por las aromatasas a estradiol en hipotálamo, hueso y otros tejidos, o ser metabolizada por la 5 a-reductasa a dihidrotestosterona en los órganos reproductivos masculinos.
- Dihidrotestosterona (DHT): 5 $\alpha$ -Dihidrotestosterona, abreviado como 5 $\alpha$ -DHT o androstanolona, es un andrógeno, metabolito de la testosterona, sintetizada

en la próstata, en los testículos, en los folículos pilosos y las cápsulas suprarrenales. Una concentración demasiado elevada de DHT conduce a una proliferación anómala del tejido glandular y causa la hiperplasia benigna.

- 5  $\alpha$ -reductasa: Los inhibidores de la 5  $\alpha$ -reductasa han mostrado disminuir el riesgo de retención urinaria, reducción del progreso de la enfermedad y alivio de síntomas urinarios.

### **III. METODOLOGÍA**

#### **3.1 Tipo y diseño de la investigación**

Es un tipo de estudio analítico, prospectivo y comparativo, de tipo confirmatorio en el tratamiento del extracto metanólico de *Gynerium sagittatum* en la HPB inducida por testosterona en ratas

#### **3.2 Diseño de la investigación**

Diseño de tipo experimental.

#### **3.3 Unidad de análisis**

Rata de sexo macho

#### **3.4 Población de estudio**

Ratas machos con un peso promedio de 300 g  $\pm$  50g y con una edad promedio de 2.5 meses.

#### **3.5 Tamaño de la muestra**

36 ratas machos

#### **3.6 Selección de la muestra**

##### **3.6.1 Tipo de muestreo**

aleatorización

##### **3.6.2 Criterios de Inclusión**

- Rata de sexo macho
- Rata con un peso de 300 g  $\pm$  50g
- Ratas que no hayan participado en experimentos anteriores.
- Ratas que sin características de la patología.

### **3.6.3 Criterios de exclusión**

- Rata hembra
- Ratas sin el peso establecido.
- Ratas que no hayan participado en experimentos anteriores.
- Ratas con características de la enfermedad.

### **3.7 Métodos de recolección de datos**

Dentro del procedimiento de esta investigación se realizaron las siguientes actividades:

1. Ficha bibliográfica, instrumento para recopilar datos de libros, revistas, trabajos de investigación e Internet relacionados con el proyecto.
2. Antes de realizar el presente estudio se realizó una prueba piloto con 6 ratas para verificar la efectividad del uso del modelo de inducción de la HPB en ratas, con dicha información se constató la efectividad del método de inducción para obtener ratas con HPB que constituyen la población del estudio, luego de la aplicación de los criterios de inclusión.
3. Ficha de resultados para evaluar los cambios macroscópicos producto de la administración del extracto metanólico de *Gynerium sagittatum* en HPB inducida por testosterona en ratas.
4. Ficha de los resultados séricos para determinar la toxicidad del extracto metanólico de *Gynerium sagittatum* (caña brava) con el perfil hepático de ratas con HPB inducido con testosterona.
5. Ficha de los resultados para analizar los cambios histopatológicos en ratas con HPB inducido con testosterona y con el tratamiento del extracto metanólico de *Gynerium sagittatum*.
6. Ficha de los resultados para cuantificar los niveles séricos del PSA antes y después del tratamiento con el extracto metanólico de *Gynerium sagittatum* en la HPB inducida por testosterona en ratas.

### **3.7.1 Preparación del extracto metanólico de *Gynerium sagittatum* (caña brava)**

El *Gynerium sagittatum* (caña brava) fue estudiado en el Museo de Historia Natural de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos para el estudio taxonómico respectivo, CONSTANCIA N° 12-USM-2018 (Ver Anexo 7).

Un kg de la guía de *Gynerium sagittatum* (caña brava), se lavaron y desinfecto con hipoclorito de sodio al 5%, luego trituradas hasta su mínima expresión con una licuadora a una revolución de 5000 rpm; luego se prosiguió con la maceración con metanol por 72 horas, a temperatura ambiente. Luego se filtró sobre papel Whatman N° 10 y luego se filtró con el evaporador rotatorio (Büchi Rotavapor®) a 40° centígrados. Con el residuo disuelto se agregó agua de acuerdo al peso en cada momento de su uso y fue conservado en un frasco color ámbar a 4° C, luego fue almacenado en refrigeración (0-5 °C) luego de estar reconstituido se agregó suero fisiológico para su uso, preparándose luego una solución de 100 mg/mL.

### **3.7.2 Análisis Cualitativo: Marcha Fitoquímica (Dominguez A, 1973; Lock de Ugaz, O, 1994)**

Para este procedimiento se utilizó el extracto metanólico disuelto en suero fisiológico que fue separado y reservado para la realización de la marcha fitoquímica, la muestra tuvo un contenido de 5 mg del extracto que se disolvió en suero fisiológico a volúmenes de 3 a 5 ml en tubos de ensayo 8 de 5 mL.

- **Determinación de taninos y compuestos fenólicos**

Luego de preparar el reactivo *Gelatina – cloruro de sodio* (1g de gelatina + 100 ml H<sub>2</sub>O + 10g NaCl). A 10 mg de la muestra se agregaron 3 gotas de este reactivo Gelatina-NaCl, en un principio se forma una sustancia en forma de nube en la solución, luego de centrifugar queda en el fondo un precipitado de color blanco. Este confirma la presencia de taninos. Con cloruro férrico: si un extracto acuoso tánico se mezcla con cloruro férrico da una solución negra azulada, el tanino pertenecería a los derivados del ácido pirogálico y si da color verde derivaría de la catequina. (Rojas L, et al (2015); Verde M, et al (2016); Carvajal et al, (2009))

- **Determinación de flavonoides**

Con el reactivo de Shinoda, a un tubo de ensayo se agregó 3 ml de la muestra más 1g de limaduras de magnesio, también se agregó después 3 gotas de HCl concentrado. Se observa entonces un intenso burbujeo por la reacción de las limaduras y la solución adquiere un color naranja al inicio; a cómo va

reaccionando más, el color naranja se va haciendo más intenso, luego de 10 minutos la solución obtiene un color naranja intenso, esto indica un resultado positivo. (Rojas L, et al (2015); Verde M, et al (2016); Carvajal et al, (2009)).

- **Determinación de quinonas**

Para este ensayo se usó una muestra de aproximadamente 10 mg del extracto metanólico:

*Solubilidad en NaOH al 5%*

En un tubo de ensayo se agregó 10 mg del extracto, luego se agregó 0.2 ml de etanol de 90° y 0.4 ml de NaOH al 5%. El cambio del color indicó la presencia de quinonas.

*Reacción de Bornträger*

Luego con 10 mg del extracto se trabajó con NaOH al 5%, se filtró, enfrió y se aciduló con HCl 20%, se introdujo benceno, se agitó y luego quedó en reposo. Luego se separó 5 ml durante la fase bencénica donde se agregó 2.5 ml de NH<sub>4</sub>OH. La formación de un color rosado a rojo, indica la presencia de antraquinonas. (Rojas L, et al (2015); Verde M, et al (2016); Carvajal et al, (2009)).

- **Determinación de alcaloides**

*Reactivo de Dragendorff*

Se disolvió 8 g de (NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.5 H<sub>2</sub>O en 20 ml de HN<sub>3</sub> y se luego se mezcló con 50 ml de solución acuosa y 27.2 g de KI, reposó, se decantó el sobrenadante y luego se diluyó un volumen de 100 mL. Luego se agregó 3 gotas del reactivo a una solución ácida de 3 ml de muestra, luego se observó un color naranja al rojo. (Rojas L, et al (2015); Verde M, et al (2016); Carvajal et al, (2009))

*Reactivo de Mayer*

Se disolvió 1.36 g de HgCl<sub>2</sub> en 60 ml de agua y luego se añadió 10 ml de solución con 5 g de KI y se diluyó el volumen de 100 mL. Luego se agregó un exceso de reactivo a la solución acidulada de muestra, se observó un color de blanco a crema. (Rojas L, et al (2015); Verde M, et al (2016); Carvajal et al, (2009)).

- **Extracción de los glucósidos**

Se realizó el proceso de extracción de glucósidos cianogénicos de la

Guía de la planta, se estudió los efectos extractantes: agua, metanol (100%),

metanol: agua (80:20), metanol: agua (50:50), acetonitrilo: agua (20:80) y extracción Soxhlet con metanol 100%, hasta 24 h y por triplicado. La extracción de los glucósidos cianogénicos se realizó con la muestra S3088, con un sabor ligeramente amargo, que tenía un contenido de 9,8 mg de cianuro/100 g de muestra seca. La extracción de compuestos cianogénicos se realizó a una temperatura de 30 °C, luego se realizó un baño con agitación (Memmert®) entre 30 min y 20 h, excepto en el caso de la extracción con Soxhlet que se llevó a cabo a 80 °C durante 2 h. La extracción con agua se efectuó a la muestra se le añadieron 10 mL. de agua a 40 °C y se dejó en un baño con agitación a 30 °C; con los extractos obtenidos se analizaron los sistemas extractantes metanol 100% y metanol: agua (80:20).

- **Determinación de aminoácidos libres**

Análisis de aminoácidos por HPLC seguido del método del fenilisotiocianato.

A continuación, el análisis de aminoácidos en harinas:

- Dejar a reflujo la muestra con HCl 6N durante 24 horas. Evaporar a sequedad en evaporador rotatorio.
- Añadir agua y evaporar a sequedad.
- Realizar el examen cromatográfico de una solución problema al 10% de la muestra tratada en solución - acuosa de isopropanol a 10%.
- El sistema solvente: n-butanol/Hac/H<sub>2</sub>O en proporción 12:3:5.
- Soporte papel Whatman nº1.
- Longitud del papel 50 cm.
- Método cromatográfico descendente.
- Duración: 12 horas.
- Solución reveladora: solución acetónica de ninhidrina al 0.25%.
- Condiciones de revelado: 20 min a 105°C.
- Comparación frente a muestras puras de clorhidratos de aminoácidos.

### **3.7.3 *Diseño experimental***

Se seleccionaron para este estudio ratas macho con peso promedio de 300 g ± 50g y con edad promedio de 2.5 meses, tratados aleatoriamente en 6 grupos de 6 animales, luego

fueron acondicionados durante 7 días en el Bioterio de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos; luego albergados en 6 jaulas metálicas. Luego fueron ambientados a una temperatura entre 19°-22°C, con una humedad de 40- 50%, con periodos de luz/oscuridad de 12 horas. Se les suministró agua y alimentación balanceada *ad libitum*.

A continuación, se describen los grupos experimentales:

**Grupo blanco (I):** con suero fisiológico 2 ml/Kg/24 horas/VO/ durante 30 días.

**Grupo control (II):** con aceite de oliva (TA) vía subcutánea 0.5 ml + Testosterona 25 mg (TAO)/30 días.

**Grupo experimental (III):** TA + *Gynerium sagittatum* (caña brava) extracto 50 mg/kg/VO/30 días.

**Grupo experimental (IV):** TA + *Gynerium sagittatum* (caña brava) extracto 250 mg/kg/VO/30 días.

**Grupo experimental (V):** TA + *Gynerium sagittatum* (caña brava) extracto 500 mg/kg/VO/30 días.

**Grupo experimental (VI):** TA + Finasteride 0.6 mg/Kg/VO/30 días.

### **3.7.4 Procedimiento de producción de la hiperplasia prostática benigna (HPB)**

La inducción de la HPB fue realizada dos semanas previas al inicio del tratamiento. El modelo de hiperplasia prostática benigna fue inducido vía inyección subcutánea con testosterona enantato a una dosis de 25 mg (0.1 ml de la presentación de 250 mg/ 1 ml; ver Anexo 6) dos veces únicamente y se realizó el día 1 y en el día 7, dicho procedimiento fue realizado en cada día a todas las ratas (Gonzales G, 2005).

La testosterona enantato se preparó a una dosis de 25 mg (0.1 ml), diluido en 0.5 ml de aceite de olivo extra virgen de uso doméstico. Este preparado corresponde al agente inductor de la hiperplasia prostática benigna. Dicho proceso fue realizado para los grupos experimentales II, III, IV, V y VI mencionados anteriormente en el ítem 3.7.2.

Para los grupos experimentales III, IV y V se les administró a diario: testosterona enantato en solución oleosa de 25 mg vía subcutánea más el extracto metanólico de la guía del *Gynerium sagittatum* (caña brava) preparado según lo señalado en el ítem 3.7.1, en las siguientes dosis: 50 mg/kg, 250 mg/kg y 500 mg/kg vía oral durante 30 días, esto fue realizado haciendo uso de una cánula orogástrica metálica. El grupo experimental VI se le administró testosterona enantato en solución oleosa de 25 mg

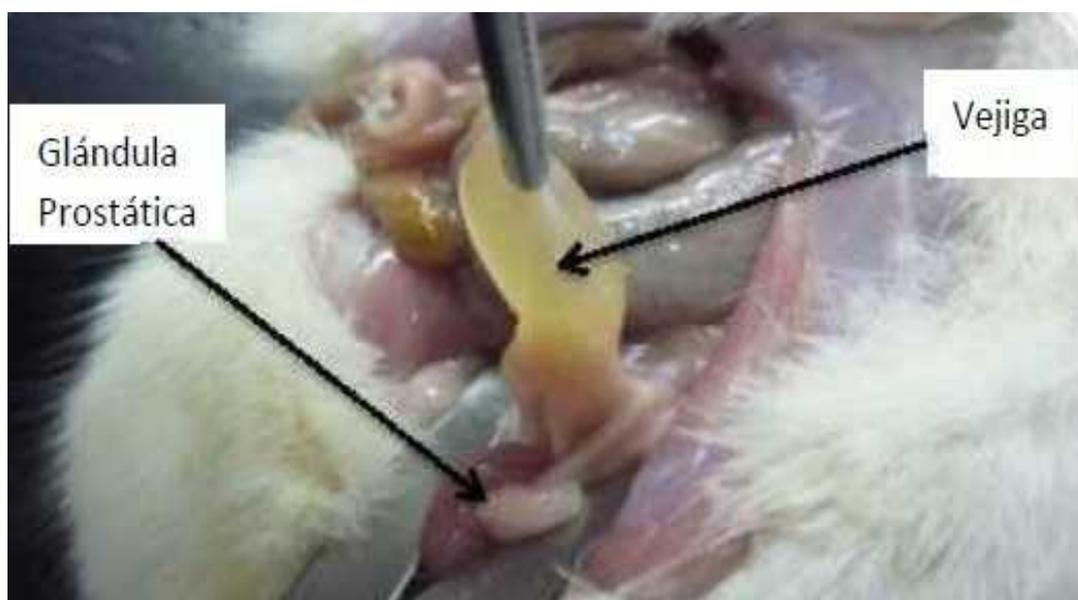
vía subcutánea más finasteride 0.6 mg/Kg, este fue utilizado como comparador al tratamiento con el extracto del *Gynerium sagittatum* (caña brava), (Gonzales G, 2005).

Cabe recalcar que se realizó un estudio piloto previo al inicio del ensayo, con 2 ratas por grupo, el cual permitió manejar los tiempos y afinar las técnicas de administración e inducción de la enfermedad en los animales.

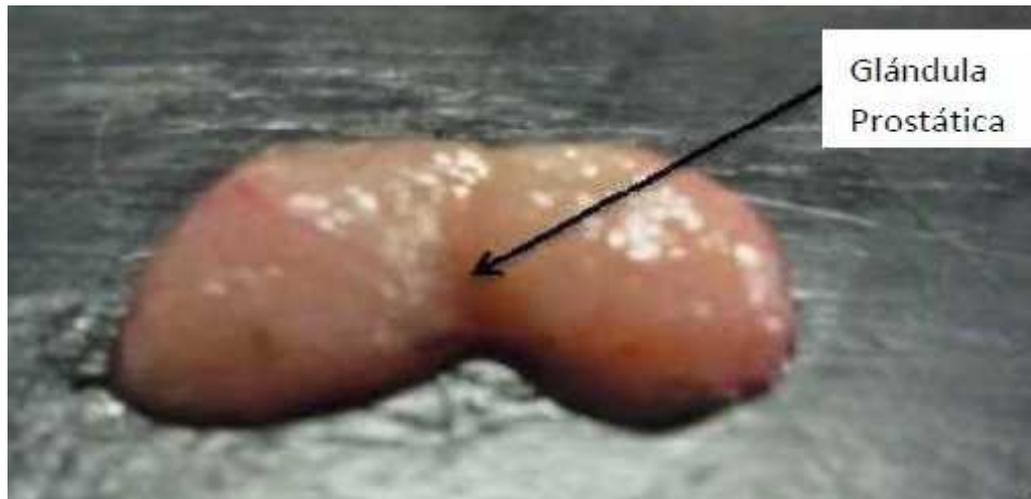
### **3.7.5 Método de obtención de muestras sanguíneas y la extracción de las glándulas prostáticas, riñón e hígado**

En el día 31 los animales de todos los grupos fueron llevados a muerte con una sobredosis de pentobarbital sódico 100 mg/kg de peso. Inmediatamente luego de expirar, a cada una de las ratas se le extrajo aproximadamente 5 ml de sangre mediante punción intracardiaca con una aguja 21G; luego la sangre fue depositada en tubos de ensayo rotulados (de 5 ml) conteniendo 0.01 ml de heparina sódica 100 mg/5 mL. Todas las muestras fueron inmediatamente trasladadas al laboratorio de análisis bioquímico del Hospital Dos de Mayo, para el dosaje del antígeno prostático específico total (PSA sérico), urea, TPG, fosfatasa alcalina y bilirrubinas totales; y fueron evaluados según la técnica de dicha institución.

Posterior a la extracción de la sangre, se procedió a extraer quirúrgicamente las glándulas prostáticas a cada uno de los animales y fue fijado en formol al 10%, Ver Figura 7 y 8.



**Figura 7. Observación macroscópica de la glándula prostática de la rata macho.**  
Fuente: propia



**Figura 8.** La glándula prostática extraída quirúrgicamente de la rata macho después de haber inducido la hiperplasia benigna prostática.

Fuente: propia

A cada una de las glándulas prostáticas y empleando la escuadra calibradora modelo pinza convencional, se les tomaron las siguientes medidas:

- Largo (longitud ventral), ancho y altura.
- Peso en gramos, empleando una balanza analítica de alta precisión, con sensibilidad de 0.1 mg. Todas las medidas fueron registradas en unas fichas creadas para recabar dicha información.

Luego se extrajeron los riñones e hígado de cada una de las ratas para su evaluación histopatológica. Luego se enviaron las muestras para el estudio anatomopatológico de los tejidos que fueron preparados para la revisión microscópica según el procedimiento y técnica del Patólogo Dr. Ráez y, además, se empleó el método comparativo con las muestras de los tejidos de las ratas del grupo control (blanco). El estudio anatomopatológico se realizó mediante el uso del microscopio binocular de marca Nikon de alta resolución (aumentos de 40X) con luz incorporada, que permite la revisión de alteraciones morfológicas en tejidos y células.

**38 Establecimiento de las diferencias histopatológicas del efecto del extracto metanólico de *Gynerium sagittatum* (caña brava) en la hiperplasia prostática benigna inducida visualizados a nivel macro y microscópico.**

Se realizó el estudio anatomopatológico de las próstatas: a nivel macroscópico y microscópico.

**Evaluación macroscópica:** se realizó mediante las evaluaciones de las dimensiones de las próstatas (largo, ancho y altura), y esto fue realizado en comparación con el grupo blanco (I). Se consideró que hubo efecto curativo cuando la próstata se evidenciaba más pequeña que de los animales de experimentación del grupo blanco o similar.

**Evaluación microscópica:** cada próstata extraída fue seccionada en cortes transversales de 3 micras de espesor, perpendiculares al eje sagital de la glándula. Luego los cortes se colocaron en láminas portaobjetos y se realizó la tinción con hematoxilina-eosina. Las imágenes microscópicas fueron observadas y fotografiadas empleando un microscopio óptico estándar con resoluciones de visor de 40x. La diferencia se estableció sobre las bases de las características morfológicas de volumen celular, superficie perilobulillar, espesor de la capa epitelial superficial del estroma para el grupo evidente en las imágenes microscópicas tomadas. En esta evaluación se contó con la colaboración y asesoría técnica del Medico Patólogo Dr. José Ernesto Ráez Gonzáles.

**39 Determinación del índice prostático:**

Será calculado basado en la siguiente fórmula y el resultado en porcentajes.

$$\text{PE} = \text{peso de la próstata} / \text{peso corporal} \times 100\%$$

### **3.10 Análisis e interpretación de la información**

El análisis estadístico fue evaluado con SPSS versión 21; los datos fueron mostrados como media y  $\pm$  Desviación estándar y con nivel de confianza del 95%; las variables fueron analizadas mediante ANOVA y comparadas con la prueba de C de Dunnett's, se consideró significativo  $p < 0.05$ . Las pruebas de múltiples comparaciones fueron analizadas con test de LSD de Fisher mediante ANOVA y comparadas mediante el C de Dunnett's, se consideró significativo  $p < 0.05$ .

### **3.11 Consideraciones éticas**

Se consideró las indicaciones descritas en la guía para los cuidados y uso de animales de laboratorio (*Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*). El proyecto se realizó con las medidas de bioseguridad.

## IV. RESULTADOS

### 4.1 Análisis, interpretación y discusión de resultados

1. El extracto metanólico de las guías de *Gynerium sagittatum* (caña brava) ha tenido un rendimiento de extracción de 50 % en peso), y entre las características organolépticas destacan su aspecto oleoso, de coloración marrón intenso, cristizable e higroscópico.
2. La marcha fitoquímica cualitativa ha revelado que el extracto metanólico de las guías de *Gynerium sagittatum* (caña brava) contiene abundante cantidad de aminoácidos libres, compuestos fenólicos, glucósidos, antraquinonas, (Ver Tabla 2).

**Tabla 2. Resultados de la marcha fitoquímica del *Gynerium sagittatum* (caña brava)**

Metabolito	Reactivo	Resultado
Taninos	Gelatina	-
Compuestos fenólicos	Cloruro Férrico	++
Aminoácidos libres	Rx. Ninhidrina	+++
Alcaloides	Rx. Dragendorff	-
	Rx. Mayer	-
Glicósidos	Rx. Molisch	++
Antraquinonas	NaOH	++
Flavonoides	Rx. Shinoda	+

Fuente: propia

Las pruebas de identificación de compuestos secundarios, ha detectado la presencia de Aminoácidos libres, compuestos fenólicos, glucósidos, antraquinonas y flavonoides.

Leyenda: Ausente (-), Poca cantidad (+), Regular cantidad (++) , Abundante cantidad (+++)

3. Los resultados de los niveles séricos de PSA al momento de ser monitoreado el efecto beneficioso de la muestra de la planta metanólico de las guías de *Gynerium sagittatum* (*caña brava*) muestran una mayor disminución de los valores séricos de PSA con la dosis del extracto a 500 mg/kg en comparación a las otras dosis del extracto e inclusive en comparación con finasteride que se encuentra por encima de los resultados de las 3 dosis del extracto metanólico de las guías de *Gynerium sagittatum* (*caña brava*).

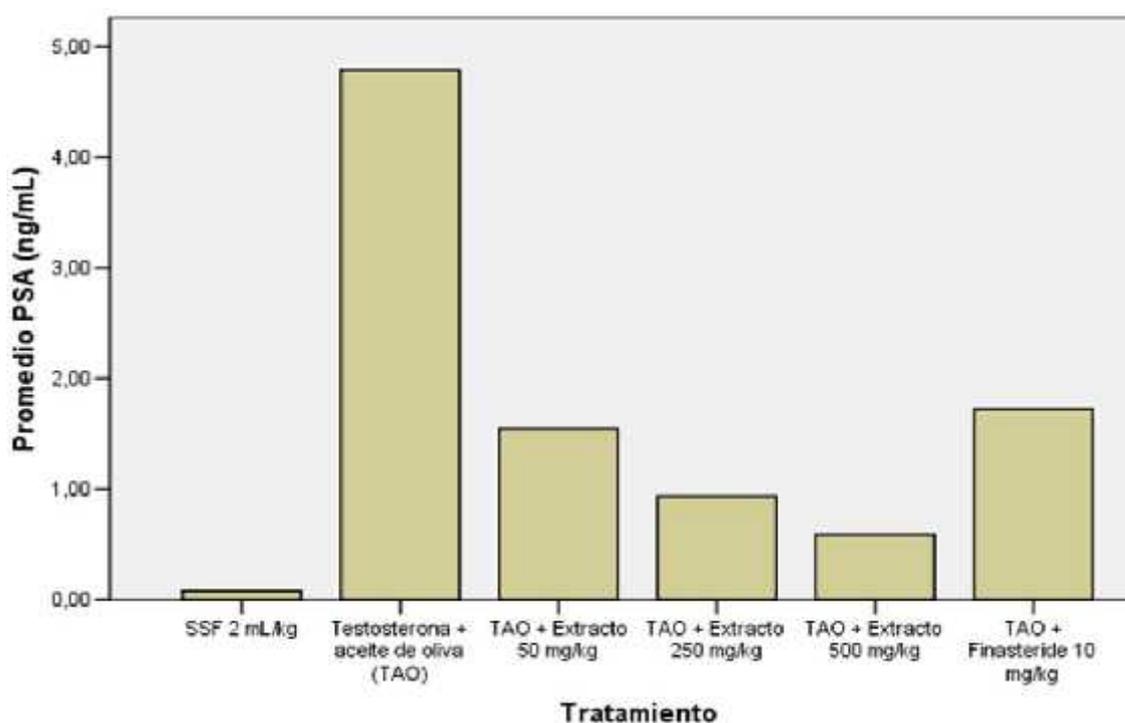
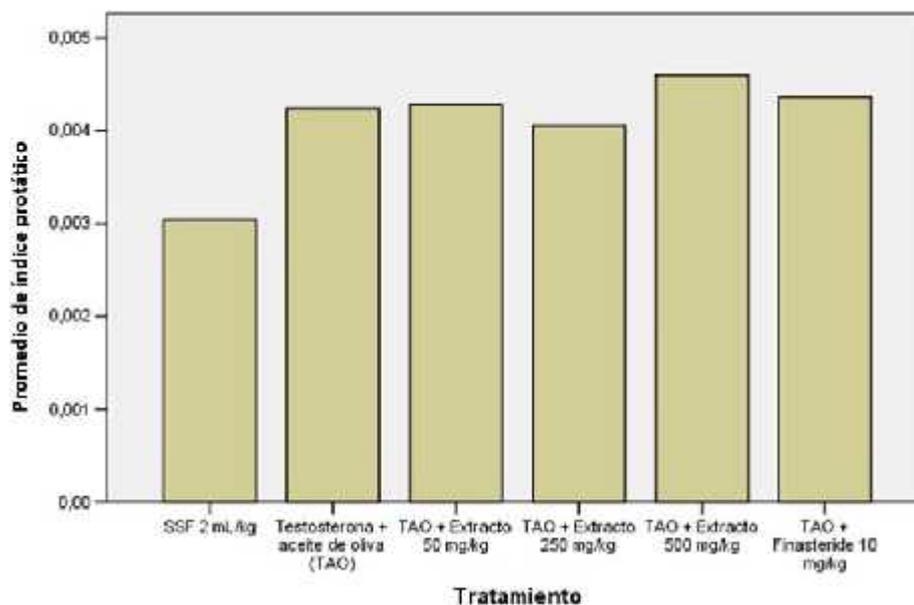


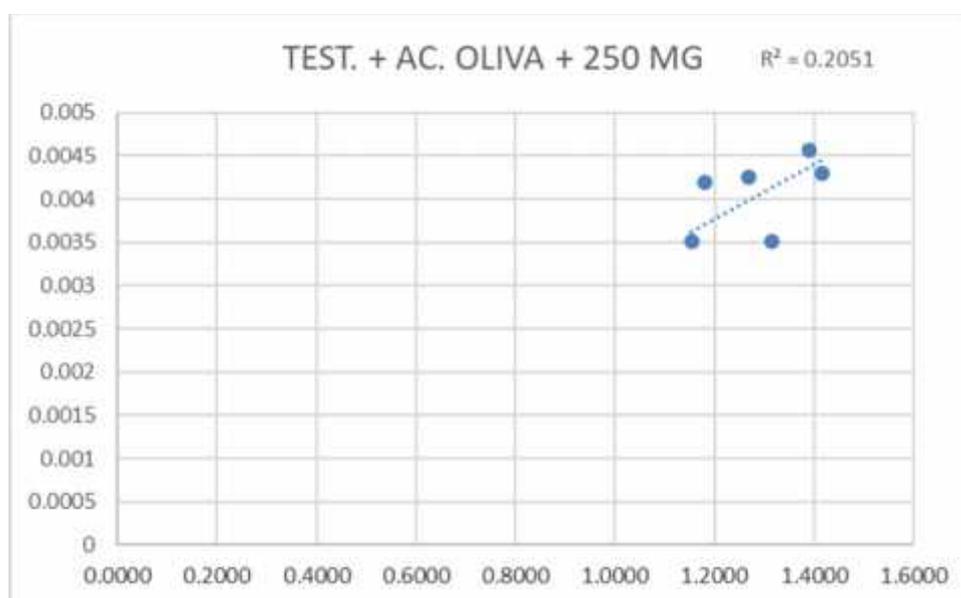
Figura 8. Nivel de PSA al determinar el efecto beneficioso del extracto metanólico de las guías de *Gynerium sagittatum* (*caña brava*) en la hiperplasia prostática benigna en ratas.

4. Los resultados de la evaluación del Índice prostático al evaluar el efecto beneficioso del extracto metanólico de las guías de *Gynerium sagittatum* (*caña brava*) muestran una disminución con la dosis del extracto a 250 mg/kg ( $p < 0,004$ ) en comparación a las otras dosis del extracto y en comparación con finasteride. (Ver anexo 3 para mayor información).



**Figura 9.** Índice prostático al determinar el efecto beneficioso del extracto metanólico de las guías de *Gynerium sagittatum* (caña brava) en la hiperplasia prostática benigna en ratas.

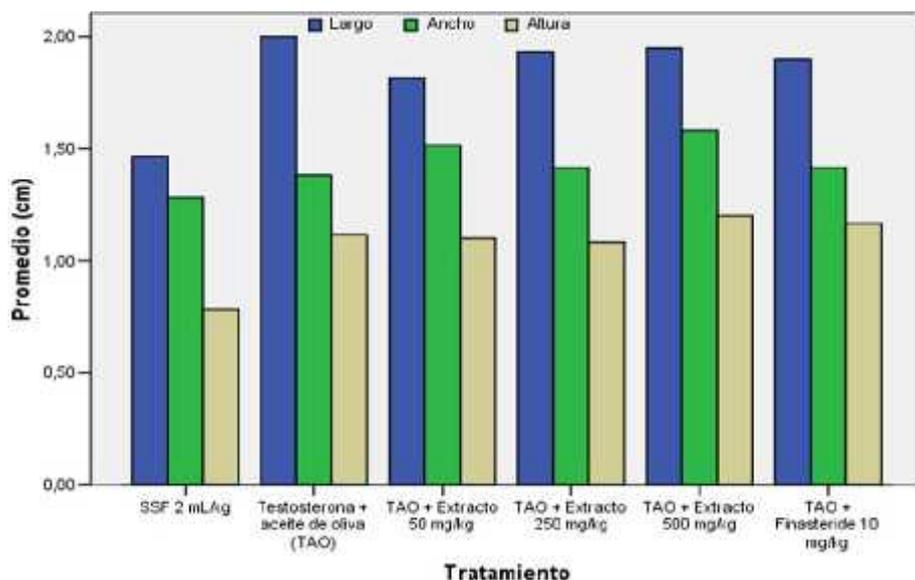
En la figura 10 se puede apreciar que con 250mg de extracto se observa una caída en la correlación con testosterona sola (0.2051); al comparar el índice prostático con el peso de la próstata, lo cual constata la mejoría de la HPB inducida en ratas.



**Figura 10.** Índice prostático al determinar el efecto beneficioso del extracto metanólico de las guías de *Gynerium sagittatum* (caña brava) en la hiperplasia prostática benigna en ratas en comparación con el peso de la próstata.

- Los resultados de la evaluación de las dimensiones de la glándula prostática al determinar el efecto beneficioso del extracto metanólico de las guías de *Gynerium sagittatum* (caña brava) muestran una disminución del largo de la glándula prostática con la dosis del extracto a 50 mg/kg y se evidencia también una disminución del ancho y altura de la glándula

prostática con la dosis del extracto a 250 mg/kg.

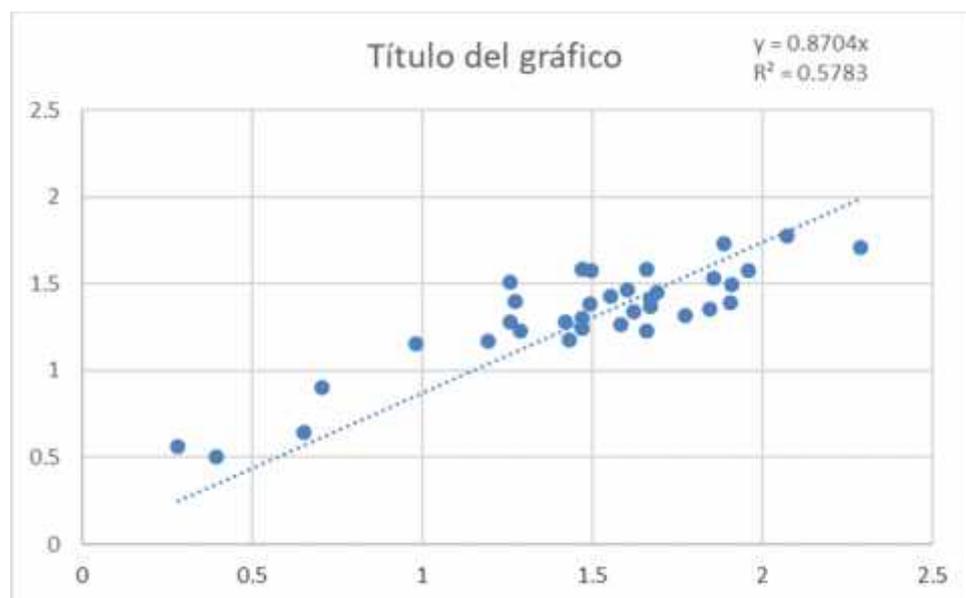


**Figura 11.** Dimensiones de la glándula prostática al determinar el efecto beneficioso del extracto metanólico de las guías de *Gynerium sagittatum* (caña brava) en la hiperplasia prostática benigna en ratas.

6. Los resultados de la evaluación del volumen de la glándula prostática al determinar el efecto benéfico del extracto metanólico de las guías de *Gynerium sagittatum* (caña brava) muestran una disminución del mismo con la dosis del extracto a 500 mg/kg en comparación a las otras dosis del extracto e inclusive en comparación con finasteride que se encuentra por debajo de la dosis de 50 mg/kg del extracto metanólico de las guías de *Gynerium sagittatum* (Caña Brava).

**Tabla 3.** Comparaciones para evaluar el volumen de la glándula prostática al evaluar el efecto beneficioso del extracto metanólico de *Gynerium sagittatum* (caña brava) en la hiperplasia prostática benigna inducida en ratas.

Variables	Tratamiento	n	Promedio	Error estándar	Nivel de Sig.	Intervalo confianza 95%		Valor	Valor
						L. inferior	L. superior	mínimo	máximo
Volumen	SSF 2 ml/kg	6	0.83	0.24	0.012	0.20	1.46	0.27	1.87
	Testosterona + aceite de oliva (TAO)	6	1.55	0.15	0.012	1.15	1.96	1.14	2.18
	TAO + Extracto 50 mg/kg	6	1.50	0.08	0.018	1.29	1.72	1.20	1.82
	TAO + Extracto 250 mg/kg	6	1.48	0.12	0.022	1.16	1.81	0.93	1.82
	TAO + Extracto 500 mg/kg	6	1.89	0.31	0.000	1.09	2.70	1.35	3.42
	TAO + Finasteride 0.6 mg/kg	6	1.52	0.10	0.016	1.25	1.79	1.23	1.98



**Figura 11. Análisis de correlación: volumen próstata y peso corporal de la rata.**

Analizado de manera general existe una correlación del 57.83% entre el volumen de la próstata y el peso de la próstata. Realizando un análisis por grupos se observa que en los grupos de las dosis de 500 y 50 mg/kg es donde existe dicha correlación.

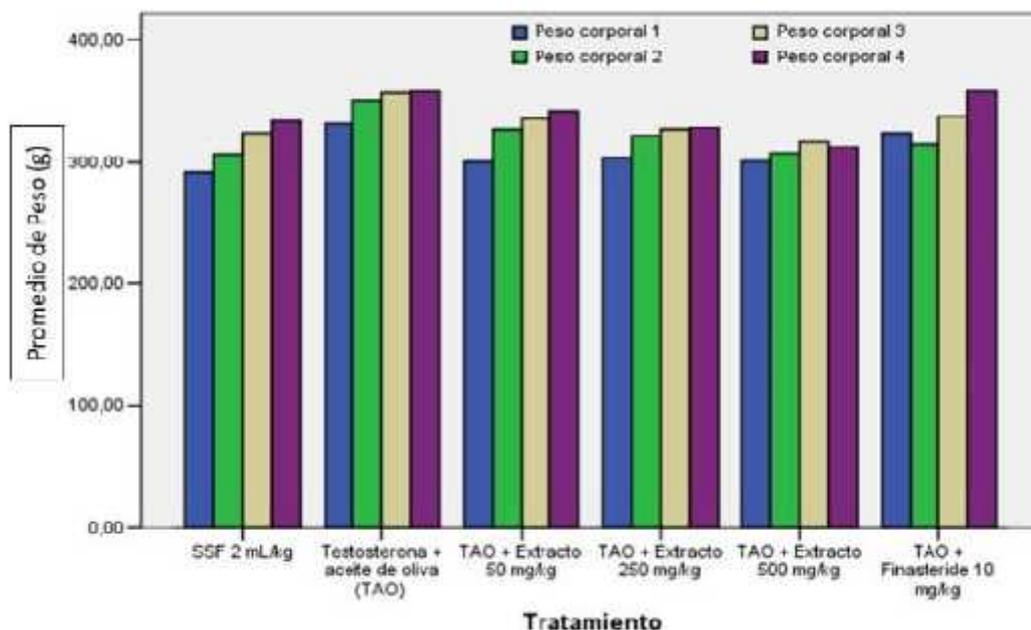
7. Los resultados de la evaluación del peso de la glándula prostática al determinar el efecto beneficioso del extracto metanólico de las guías de *Gynerium sagittatum* (caña brava) muestran una disminución del mismo con la dosis de Finasteride seguido del extracto a 500 mg/kg continuo a la dosis de 50 mg/kg.

**Tabla 4. Evaluación de las medias para valorar el peso de la glándula prostática al calcular el efecto beneficioso del extracto metanólico de *Gynerium sagittatum* (caña brava) en la hiperplasia prostática benigna inducida en ratas.**

Variable	Tratamiento	n	Promedio	Error estándar	Nivel de Sig.	Intervalo confianza 95%		Valor	
						L. inferior	L. superior	mínimo	máximo
Peso próstata	SSF 2 ml/kg	6	0.95	0.19	0.001	0.44	1.45	0.50	1.57
	Testosterona + aceite de oliva (TAO)	6	1.46	0.07	0.001	1.26	1.65	1.17	1.71
	TAO + Extracto 50 mg/kg	6	1.39	0.05	0.004	1.24	1.53	1.22	1.58
	TAO + Extracto 250 mg/kg	6	1.28	0.04	0.026	1.17	1.40	1.15	1.41
	TAO + Extracto 500 mg/kg	6	1.40	0.07	0.003	1.22	1.59	1.24	1.73
	TAO + Finasteride 0.6 mg/kg	6	1.43	0.08	0.002	1.20	1.66	1.23	1.77

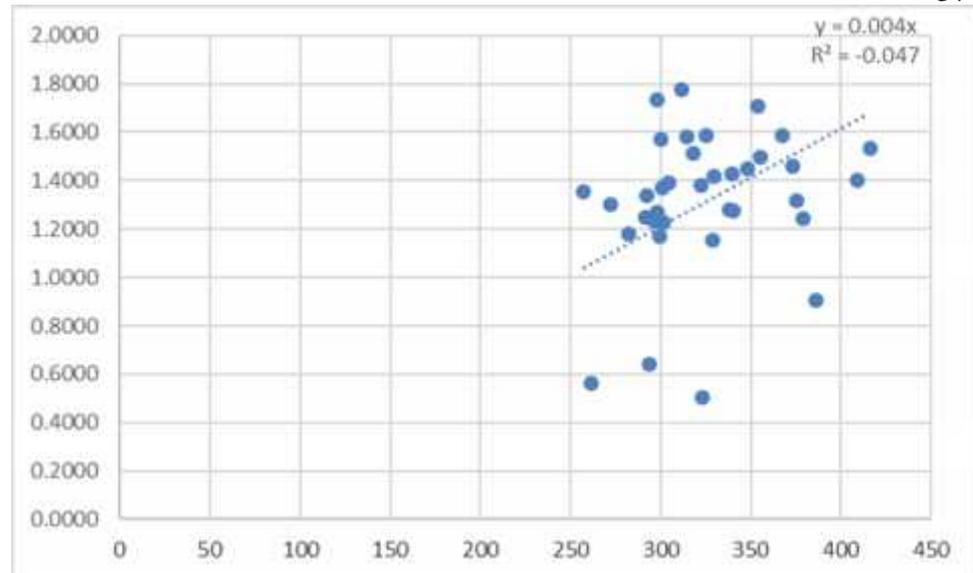
8. Los resultados de la evaluación del peso corporal semanal durante los 30 días de duración del ensayo al determinar el efecto beneficioso del extracto metanólico de las guías de *Gynerium sagittatum* (caña brava) muestran una disminución de los mismos con la dosis del extracto a 500

mg/kg en comparación a las otras dosis del extracto e inclusive en comparación con finasteride que se encuentra por encima de los resultados de las 3 dosis del extracto metanólico de las guías de *Gynerium sagittatum* (*caña brava*), se evidencia también un aumento del peso corporal semanal de forma escalada en el grupo inductor de la hiperplasia prostática benigna en ratas. Estos resultados concuerdan con los promedios de los pesos corporales.



**Figura 12.** Peso corporal semanal al determinar el efecto beneficioso del extracto metanólico de las guías de *Gynerium sagittatum* (*caña brava*) en la hiperplasia prostática benigna en ratas.

9. Los resultados de la evaluación del peso corporal y la correlación: peso próstata durante los 30 días de duración del ensayo al evaluar el efecto beneficioso del extracto metanólico de las guías de *Gynerium sagittatum* (*caña brava*), la gráfica muestra que no existe correlación entre el peso corporal y el peso de la próstata.



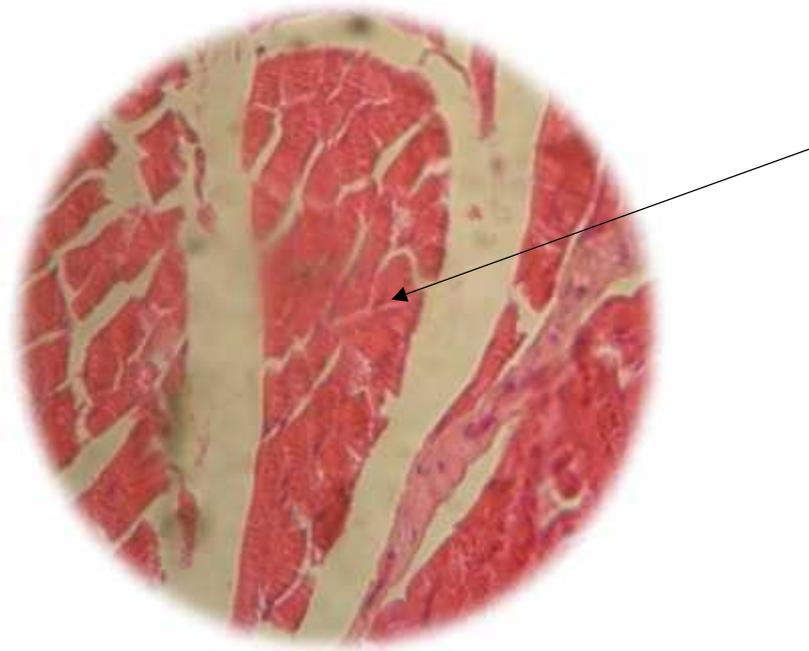
**Figura 13. Análisis de correlación: peso próstata y peso corporal de la rata durante 30 días del ensayo.**

10. Los resultados de la evaluación de los análisis bioquímicos para determinar los niveles séricos de Urea, TGP, FA y BT al determinar el efecto beneficioso del extracto metanólico de las guías de *Gynerium sagittatum* (*caña brava*) muestran lo siguiente: Urea ( valor normal: 17 – 42 mg/dl) muestran valores dentro del rango normal, pero con un mejor resultado con la dosis del extracto de 250 mg/kg; TGP (valor normal: 10 – 40 U/ml ) muestran valores dentro del rango normal, pero con un mejor resultado con la dosis del extracto de 50 mg/kg; fosfatasa alcalina (valor normal: 30 – 120 U/l ) muestra valores dentro del rango normal con la dosis del extracto de 50 mg/kg; BT (valor normal: 0.3 – 1 mg/dl ) muestra valores dentro del rango normal con la dosis del extracto de 500 mg/kg.

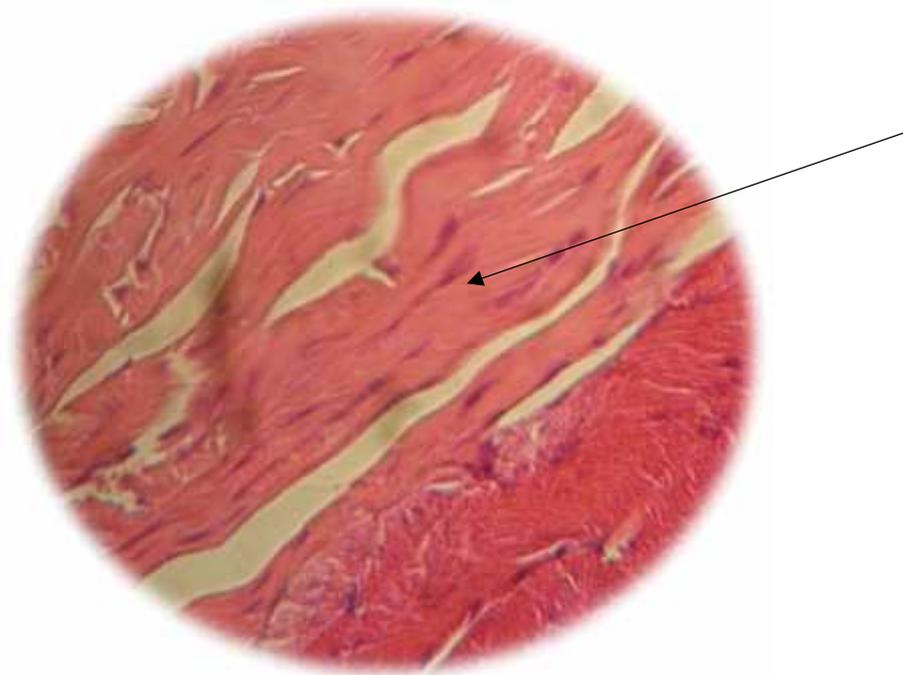
**Tabla 5. Evaluación de los niveles séricos de la Urea, TGP, FA y BT al valorar el efecto beneficioso del extracto metanólico de *Gynerium sagittatum* (caña brava) en la hiperplasia prostática benigna inducida en ratas.**

Variable	Tratamiento	Promedio	Error Estándar	Nivel de Sig.	Intervalo confianza 95%		Valor	
					L Inferior	L superior Mínimo	Mínimo	Máximo
Urea (Ul/ml)	SSF 2 ml/kg	13.5	0.61	0.02	11.90	15.09	12	16
	Testosterona + Aceite Oliva (TAO)	20.16	2.41	0.02	13.96	26.37	13	30
	TAO + Extracto 50 mg/kg	20.33	2.45	0.02	14.01	26.65	14	30
	TAO + Extracto 250 mg/kg	17.33	1.97	0.19	12.24	22.41	13	25
	TAO + Extracto 500 mg/kg	20.83	2.32	0.01	14.84	26.82	14	30
	TAO + Finasteride 0.6 mg/kg	17.16	2.00	0.21	12.00	22.32	13	23
TGP (Ul/ml)	SSF 2 ml/kg	14	0.93	0.58	11.60	16.39	12	18
	Testosterona + Aceite Oliva (TAO)	15.66	2.12	0.58	10.20	21.12	10	23
	TAO + Extracto 50 mg/kg	12.66	1.76	0.66	8.13	17.20	9	21
	TAO + Extracto 250 mg/kg	18.16	2.74	0.18	11.09	25.23	13	31
	TAO + Extracto 500 mg/kg	26.83	3.11	0.00	18.82	34.83	17	39
	TAO + Finasteride 0.6 mg/kg	15.66	1.47	0.58	11.87	19.46	11	20
FA (Ul/ml)	SSF 2 ml/kg	99.33	2.77	0.12	92.19	106.47	93	112
	Testosterona + Aceite Oliva (TAO)	125	4.20	0.12	114.19	135.80	114	141
	TAO + Extracto 50 mg/kg	105	3.88	0.73	95.02	114.97	93	118
	TAO + Extracto 250 mg/kg	135.83	14.28	0.03	99.10	172.56	98	188
	TAO + Extracto 500 mg/kg	121.83	6.84	0.17	104.24	139.42	99	143
	TAO + Finasteride 0.6 mg/kg	109.16	22.47	0.55	51.38	166.94	18	176
BT (mg/dl)	SSF 2 ml/kg	0.77	0.13	0.98	0.42	1.11	0.58	1.43
	Testosterona + Aceite Oliva (TAO)	0.76	0.06	0.98	0.59	0.92	0.59	1.02
	TAO + Extracto 50 mg/kg	1.01	0.22	0.48	0.42	1.59	0.66	2.1
	TAO + Extracto 250 mg/kg	1.38	0.47	0.07	0.17	2.59	0.43	3.65
	TAO + Extracto 500 mg/kg	0.71	0.10	0.86	0.44	0.97	0.43	1.04
	TAO + Finasteride 0.6 mg/kg	0.98	0.18	0.53	0.49	1.47	0.54	1.88

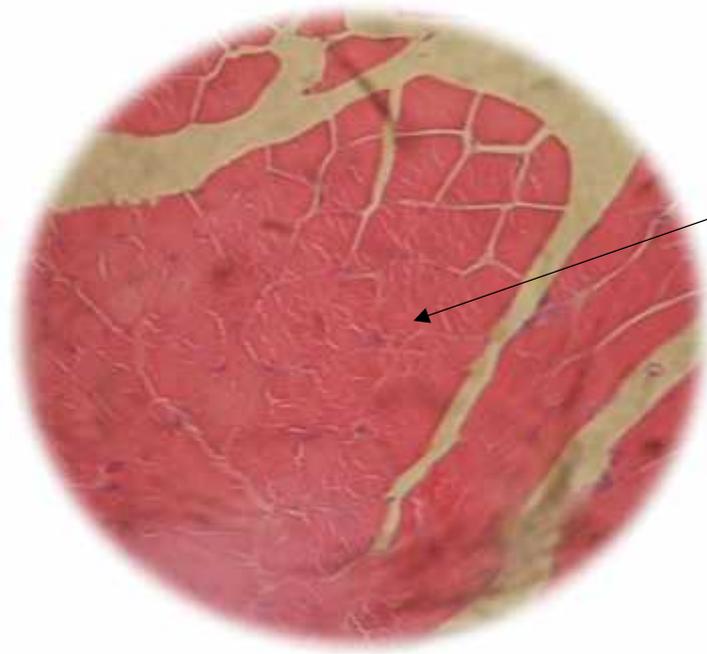
II. Los resultados de las observaciones microscópicas (anatomopatológicas) con los cortes histológicos de la glándula prostática en todos los grupos experimentales se evidencia lo siguiente: el extracto de *Gynerium sagittatum* (caña brava) a dosis de 500 mg/kg vía oral si tiene un efecto beneficioso en la hiperplasia prostática benigna inducida en ratas.



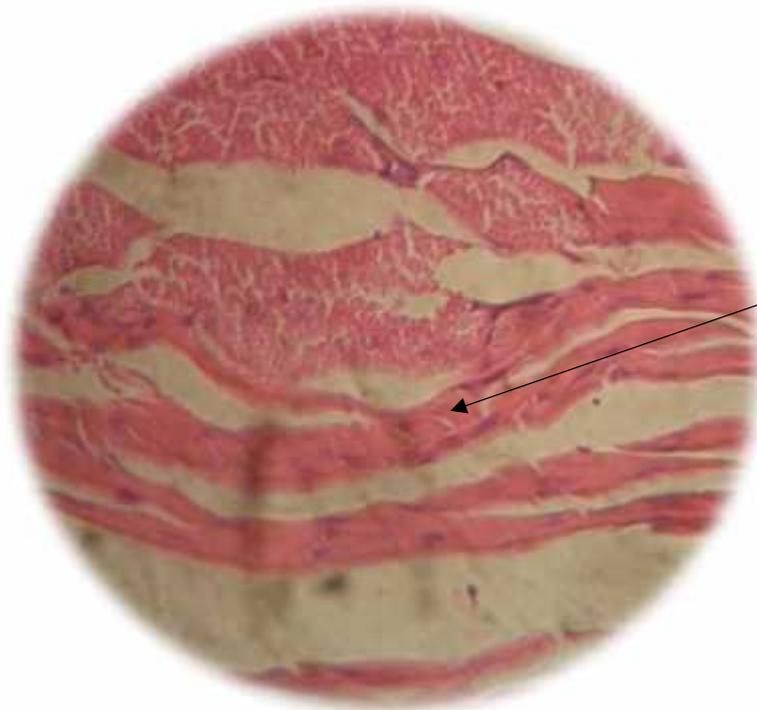
**Figura 13.** Grupo Blanco, se aprecia la glándula prostática bien delimitada con células y estroma prostático normal (40X). Se le administró vía oral Suero Fisiológico 2 ml/Kg.



**Figura 14.** Grupo Control, se aprecia la glándula prostática con Hiperplasia glandular y estromal, presencia de cuerpos amiláceos (40X). Se le administró vía subcutáneo aceite de oliva (TAO) 0.5 ml + Testosterona 25 mg (TAO).



**Figura 15.** Grupo experimental III, se aprecia una Hiperplasia glandular en zona densa y diseminada de la próstata y el estroma exhibe desarrollo fibrovascular (40X). Se le administró vía oral extracto de *Gynerium sagittatum* (caña brava) de 50 mg/kg.



**Figura 16.** Grupo Experimental IV, se aprecia que aún se mantienen zonas hipertróficas (40X). Se le administró vía oral extracto de *Gynerium sagittatum* (caña brava) de 250 mg/kg.

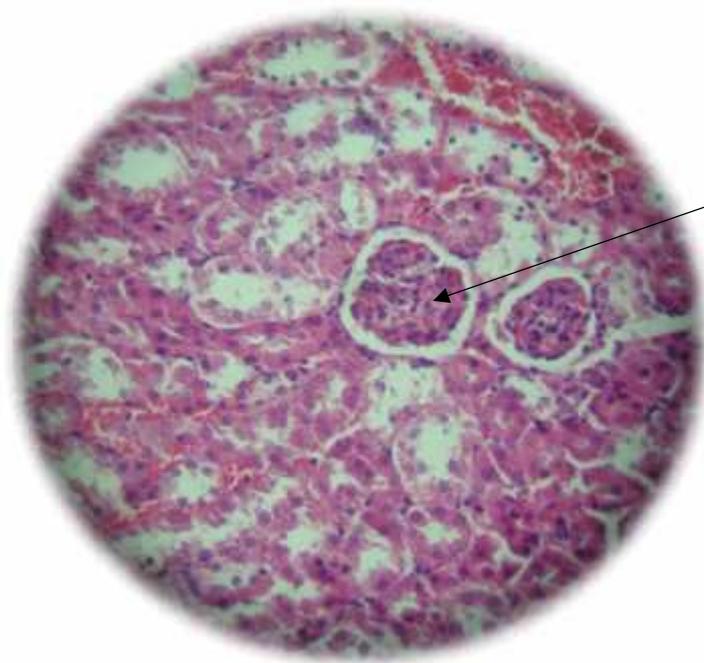


**Figura 17.** Grupo Experimental V, se observa que se mantienen contornos vasculares de los acinos y fibras musculares aun desarrolladas (40X). Se le administró vía oral extracto de *Gynerium sagittatum* (caña brava) de 500 mg/kg.

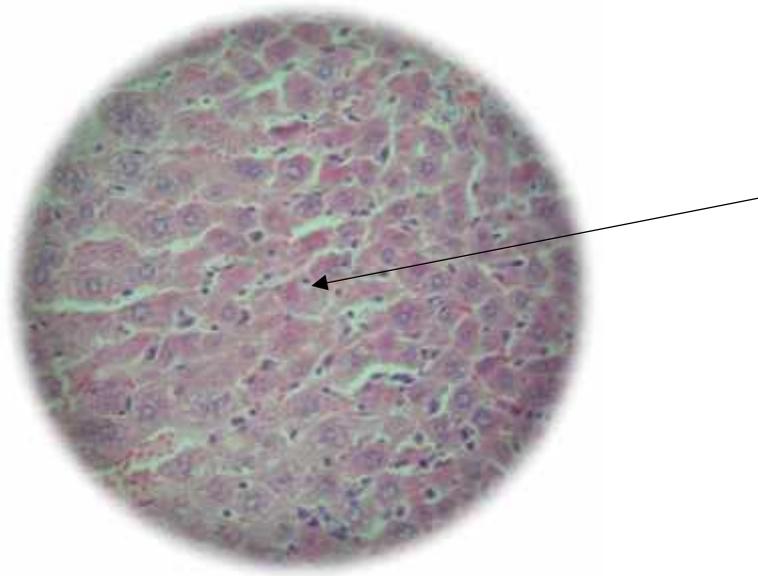


**Figura 18.** Grupo Experimental VI, se observa músculo liso, fibrosis en tejido conjuntivo favorable (40X). Se le administró vía oral finasteride 0.6 mg/Kg.

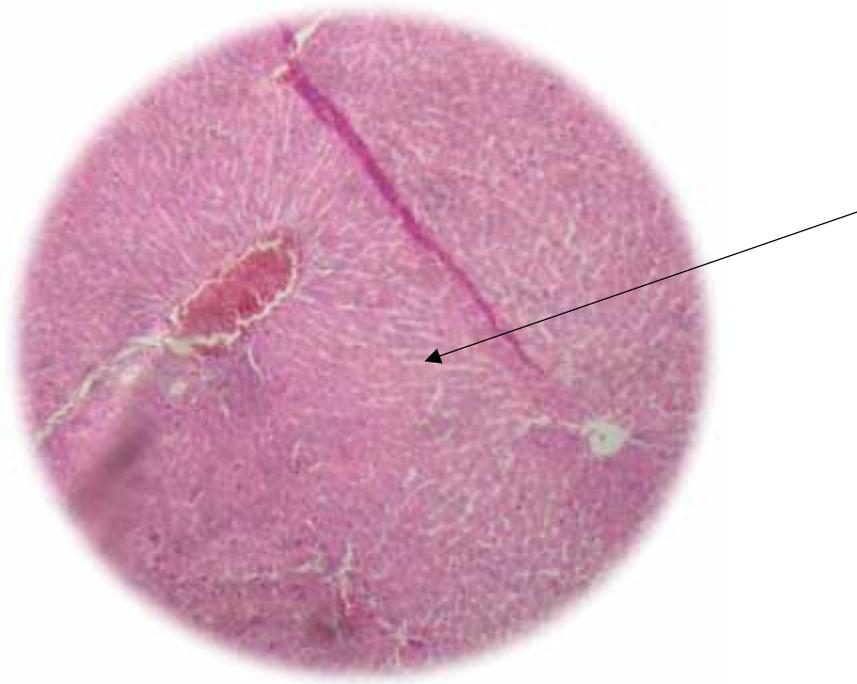
12. Los resultados de las observaciones microscópicas con los cortes histológicos del hígado en todos los grupos experimentales se evidencian que no se observa alteraciones celulares y/o cambios histopatológicos relacionados a la toxicidad del extracto y/o del comparador; lo cual evidencia seguridad en el tratamiento a nivel hepático con el extracto de *Gynerium sagittatum* (caña brava). Los resultados de las observaciones microscópicas (anatomopatológicas) con los cortes histológicos del riñón se observa leve congestión celular con el extracto de *Gynerium sagittatum* (caña brava) a dosis de 500 mg/kg y con finasteride a 0.6 mg/kg, lo que nos indica que no se evidencia toxicidad celular en los grupos experimentales del extracto de *Gynerium sagittatum* (caña brava) en las dosis de 50 y 250 mg/kg.



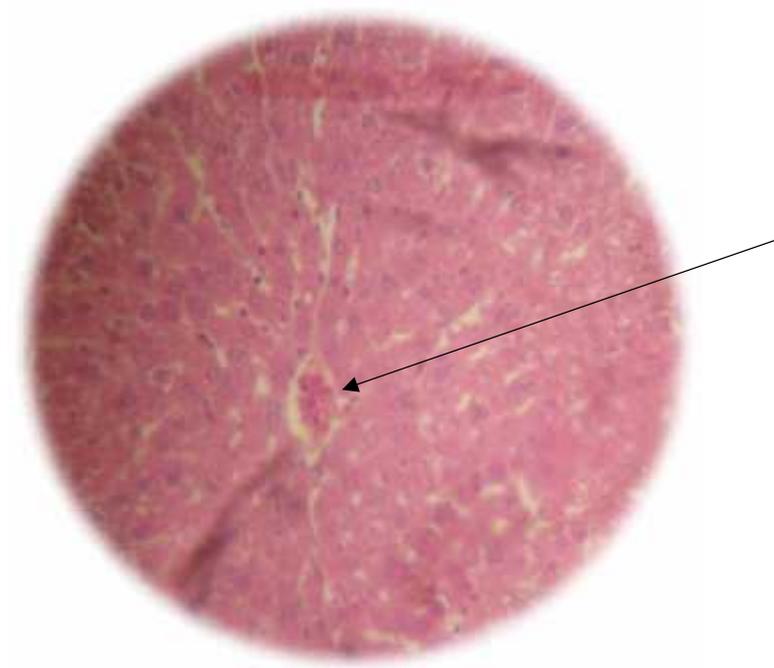
**Figura 19. Riñón normal (40X).**



**Figura 20.** Hígado con estructuras conservadas (40X). Se le administró VO SF2 ml/Kg.



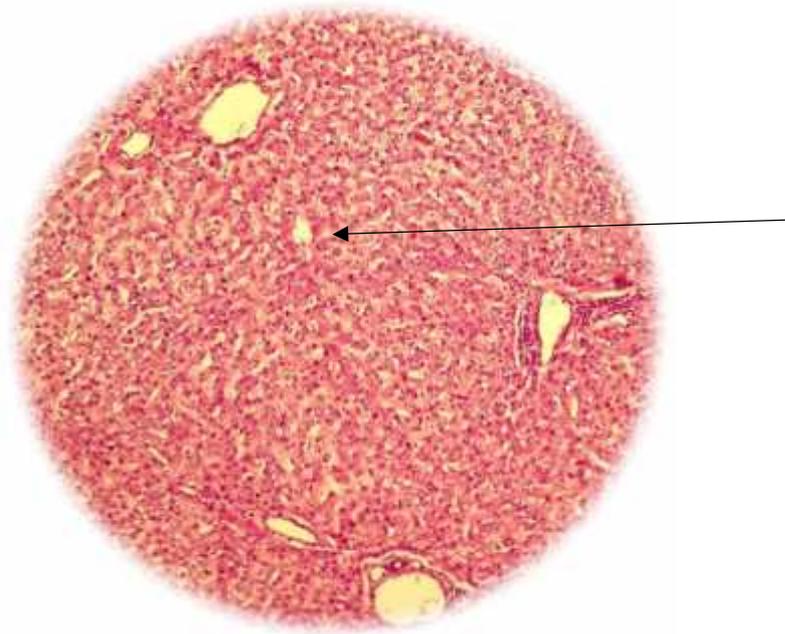
**Figura 21.** Hígado sin alteraciones histológicas (40X). Se le administró vía oral *Gynerium sagittatum* (caña brava) extracto 50 mg/kg.



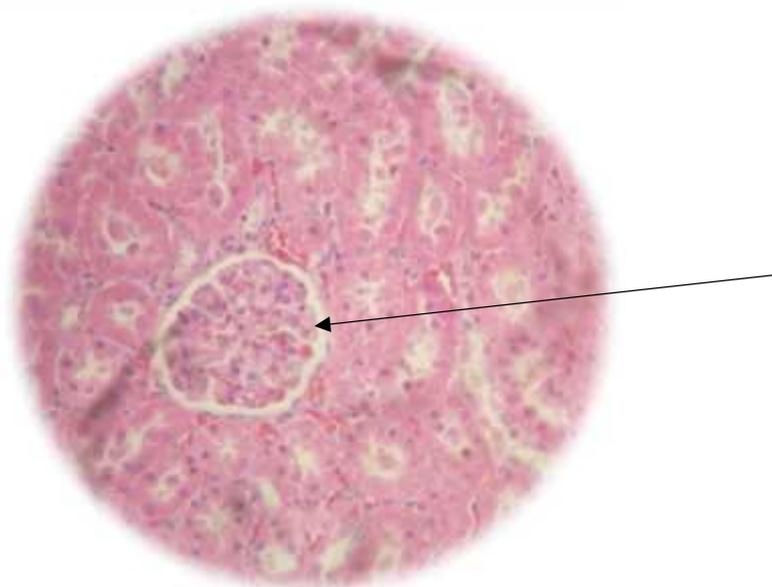
**Figura 22.** Hígado sin alteraciones histológicas significativas (40X). Se le administró vía oral *Gynerium sagittatum* (caña brava) extracto 250 mg/kg.



**Figura 23.** Hígado sin alteraciones histológicas significativas (40X). Se le administró vía oral *Gynerium sagittatum* (caña brava) extracto 500 mg/kg.



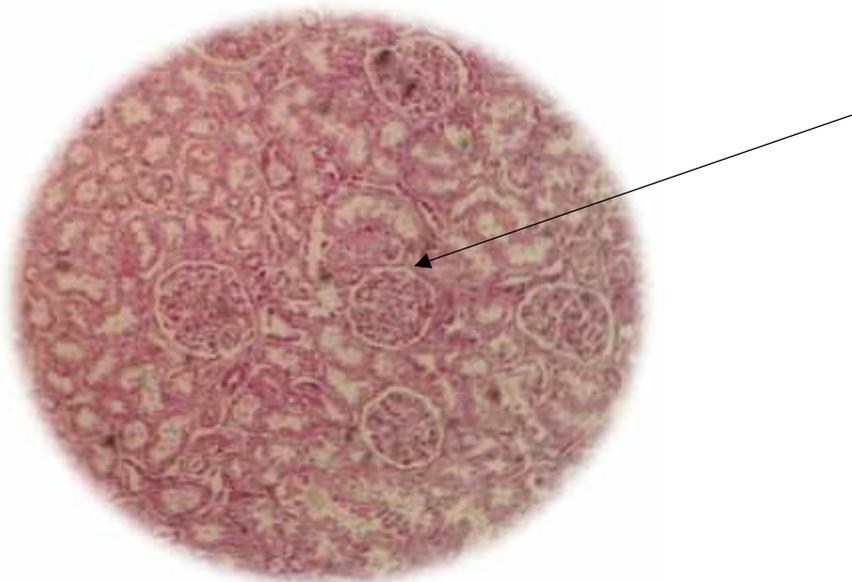
**Figura 24.** Hígado sin alteraciones histológicas significativas (40X). Se le administró vía oral finasteride 0.6 mg/Kg.



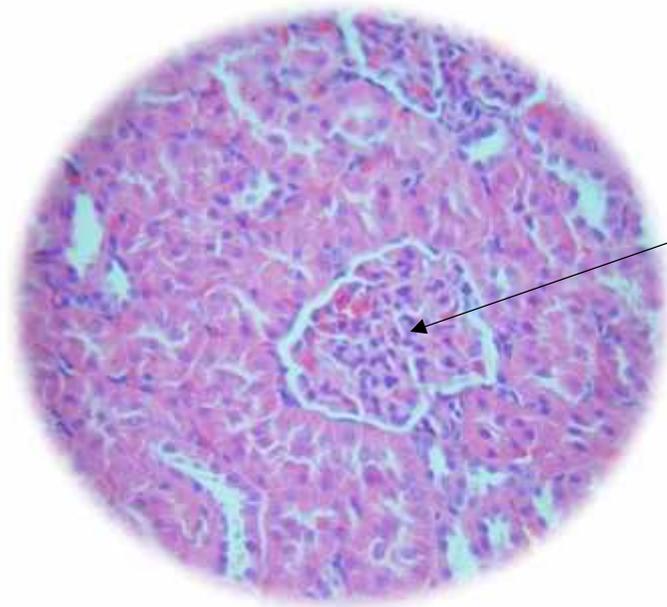
**Figura 25.** Riñón con estructura histológica normal (40X). Se le administró vía oral *Gynerium sagittatum* (caña brava) extracto 50 mg/kg.



**Figura 26.** Riñón con estructura histológica conservada (40X). Se le administró vía oral *Gynerium sagittatum* (caña brava) extracto 250 mg/kg.



**Figura 27.** Riñón congestivo (40X). Se le administró vía oral *Gynerium sagittatum* (caña brava) extracto 500 mg/kg.



**Figura 28.** Riñón congestivo (40X). Se le administró vía oral finasteride 0.6 mg/Kg.

## V. DISCUSIÓN

Los antecedentes del uso tradicional de las guías del *Gynerium sagittatum* (*caña brava*), indican el uso en forma de infusión vía oral (Olivier, 2008). Sin embargo, para efectos del presente ensayo se propuso realizar el extracto metanólico, al considerar que dicho extracto otorgaría mayor cobertura extractora de todas las sustancias y/o metabolitos benéficos de la planta, debido a la polaridad parcial del solvente metanol ante cadenas de diversas longitudes y polaridades de los solutos, resultando en una buena capacidad de arrastre de metabolitos afines a los contenidos de las guías respectivas.

La marcha fitoquímica sobre el extracto metanólico identificó compuestos fenólicos, aminoácidos libres, glucósidos, antraquinonas y flavonoides; lo cual concuerda con los hallazgos de Benavides y col (2007), quien también identificó dichos compuestos, así como también compuestos fenólicos nuevos ((2R, 3R) -2,3-trans-7, 40-dimetoxidihidroflavonol, (2R, 3S, 4S) -2,3-trans-3,4-Cis-7,40-dimetoxi-3,4-flavandioliol, 6-hidroxi-7, 40- dimetoxiflavona y 6,7,40-trimetoxiflavona). Todos estos metabolitos de la planta se utilizan en nuestra amazonia peruana como anti-inflamatorio, analgésico y el remedio diurético, Benavides y col (2007).

Por lo tanto, el proceso utilizado en este ensayo para inducir el modelo de HPB describe que aumenta los niveles testosterona sérica lo cual produce una inducción exclusivamente exógena de hiperplasia prostática benigna (Zabaiou, et al., 2016) ( Buncharoen W, et al, 2016), lo cual indica que molecularmente se produce el mismo efecto realizando la inducción de la enfermedad, dicha descripción nos demuestra el efecto certero y científico de la producción de la hiperplasia prostática benigna inducida exclusivamente exógena; lo cual al final también se demostró una vez más el proceso fisiopatológico de la enfermedad. (Buncharoen W, et al, 2016).

De acuerdo a un estudio realizado con plantas con gran porcentaje de contenido de flavonoides y utilizando la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) se reveló que los flavonoides presentes en la gran mayoría de plantas que tienen presencia de flavonoides tienen la sustancia baicalin y gentiopicroside que proveyendo del tratamiento fitoterapéutico actúan en las células BPH-1 y se observó que reprimen la viabilidad celular de una manera dependiente de la dosis. Con respecto sus mecanismos inhiben el crecimiento celular a través de una disminución

en los niveles de proteína de ciclina D1 endógena y detención en la fase S durante la progresión del ciclo celular. Además, el tratamiento con flavonoides en células BPH-1 suprimió la producción de prostaglandina E2 y los niveles de proteína ciclooxigenasa-2 (COX-2). La secreción de las citoquinas pro inflamatorias, interleucina-8 e interleucina-6; Esta teoría de actividad aplica también para los resultados de la evaluación de las dimensiones de la glándula prostática (ver figura 8) al determinar el efecto beneficioso del extracto metanólico de las guías de *Gynerium sagittatum* (caña brava) donde muestran una disminución del largo de la glándula prostática con la dosis del extracto a 50 mg/kg y se evidencia también una disminución del ancho y altura de la glándula prostática con la dosis del extracto a 250 mg/kg ( Park E, et al 2017).

Los resultados de la determinación del índice prostático, volumen y peso de la glándula prostática (ver figura 7), al determinar el efecto beneficioso del extracto metanólico de las guías de *Gynerium sagittatum* (caña brava) muestran una disminución con la dosis del extracto a 250 mg/kg, este efecto se debe posiblemente a un efecto inhibitor de la  $5\alpha$ -R, la sugerencia nos conlleva a que las guías de *Gynerium sagittatum* (caña brava) es un inhibidor de la  $5\alpha$ -R tipo I y tipo II. En un modelo especialmente desarrollado de 5 días de tratamiento de células de próstata humana cocultivadas, se demostró una inhibición significativa de la  $5\alpha$ -R tipo I y tipo II cuando se estimó que 10 mg/ml de permixon (planta que contiene flavonoides como el extracto en estudio para este ensayo). (Bjørklund G, 2017, Park E, et al 2018).

Al evaluar el peso corporal semanal durante los 30 días de duración del ensayo muestran una disminución de los mismos con la dosis del extracto a 500 mg/kg en comparación a las otras dosis del extracto e inclusive en comparación con finasteride que se encuentra por encima de los resultados de las 3 dosis del extracto metanólico de las guías de *Gynerium sagittatum* (caña brava), se evidencia también un aumento del peso corporal semanal de forma escalada en el grupo inductor de la hiperplasia prostática benigna en ratas. Estos resultados concuerdan con los promedios de los pesos corporales. El mecanismo por el cual sucede dicho resultado es porque la testosterona actúa con un efecto anabólico y ejerce una acción sobre los genes que activan los factores de crecimiento, estímulos de la actina y miosina y culmina con un aumento de masa muscular que se traduce en un aumento del peso corporal. (Bjørklund G, 2017; Sherif M. et al, 2018; Dai G, et al, 2018; Park E, et al 2018).

Según los resultados obtenidos de la evaluación de los análisis bioquímicos para

determinar los niveles séricos de Urea, TGP, FA y BT al determinar el efecto beneficioso del extracto metanólico de las guías de *Gynerium sagittatum* (*caña brava*) muestran que el extracto en estudio no produce toxicidad alguna en los órganos productores de dichos marcadores como son el hígado, y riñón. En general, los flavonoides se consideran buenos secuestradores de radicales libres. El hígado es un modelo funcional de gran importancia para investigar el efecto de los xenobióticos y fitoquímicos (flavonoides) en la medicina. Hay flavonoides para los cuales esta investigación parece particularmente prometedora. Donde los flavonoides están presentes inhiben la destoxicación de las vías de CYP450 y evita el metabolismo de integradas tóxicas, que incluyen tetracloruro, acetaminofeno y tioacetamida. Esta evidencia debería alentar el estudio de flavonoides derivados de plantas como agentes desintoxicantes. Los polifenoles podrían activarse enzima de desintoxicación a través del elemento de respuesta antioxidante / electrófilo (ARE / EPRE) en el dominio promotor. (Bjørklund G, 2017, Sherif M. et al, 2018, Park E, et al 2018).

Curiosamente, los efectos que los flavonoides, en general, tienen sobre las enzimas dependen de los niveles que estos últimos tienen dentro de la célula, su distribución tisular, y la bioactividad de los flavonoides y biodisponibilidad, además de su química. Muchos flavonoides tienen baja biodisponibilidad por vía oral, y la variación en la actividad enzimática entre diferentes especies puede ser considerable. Por otra parte, debido al medio ambiente y factores genéticos, una gran variabilidad interindividual en enzimas metabolizadoras de drogas y xenobióticos ha sido informada. Este ensayo intenta abordar también el estado del arte de los flavonoides en la medicina, teniendo en cuenta las nuevas hipótesis emergentes sobre su función (Bjørklund G, 2017).

En este estudio, la histopatología del grupo control mostró proliferación glandular con estroma alterado y fibro-muscular sin complicaciones de la matriz. Sin embargo, se observó un contraste después de treinta días de tratamiento con el extracto de *Gynerium sagittatum* (*caña brava*) a dosis de 500 mg/kg vía oral si tiene un efecto beneficioso en la hiperplasia prostática benigna inducida en ratas. Aunque se han documentado los mecanismos de los agentes terapéuticos para tratar la HPB, se postula que el desequilibrio antioxidante / radical libre o el estrés oxidativo participa como un factor importante para el desarrollo de HPB, así como la sobreproducción de especies de oxígeno reactivas del proceso inflamatorio es la causa del estrés oxidativo que conduce al daño tisular y la patogénesis de enfermedades relacionadas con la oxidación. Por lo tanto, el extracto parece haber tenido su efecto beneficioso sobre la hiperplasia prostática benigna, dicha información es corroborada con los estudios realizados por otros investigadores (Godwin M, et al, 2017; Buncharoen W,

et al, 2016, Sherif M, et al, 2018, Park E, et al 2018).

En la figura 6, del extracto metanólico de las guías de *Gynerium sagittatum* (*caña brava*) muestran una mayor disminución de los valores séricos de PSA con la dosis del extracto a 500 mg/kg, lo cual ha sido demostrado por otras investigaciones donde se evidencia que los flavonoides pueden inhibir la producción de PSA, incluidas las isoflavonas (genisteína, biochanina A), las flavonas (luteolina, crisina) y las flavanonas (naringenina), que fueron hidroxiladas y metiladas. La capacidad de los flavonoides y otros polifenoles para regular los efectos androgénicos no está bien estudiada. Los que se han llevado a cabo han demostrado varios mecanismos por los cuales estos compuestos inhiben el PSA y otras proteínas reguladas por andrógenos. Las disminuciones en el PSA inducido por andrógenos y la producción de calcitrina glandular humana (hK2) en presencia de resveratrol. Se observaron resultados similares con los polifenoles del té verde (GTP). Se encontró que a 20-60 mg / ml de GTP incubado con células LNCaP 1 h antes del tratamiento con testosterona reduce significativamente la producción de ornitina descarboxilasa, otra proteína regulada por andrógeno lo cual conlleva a la producción de PSA (Rosenberg R, et al, 2002).

Los flavonoides son compuestos que se producen de forma segura en los alimentos de las plantas de origen vegetal. Las variaciones en el anillo heterocíclico C, es el que le da la nomenclatura a los flavones, flavonas, catequinas, flavanonas, antocianidinas y las isoflavonas; y la estructura básica de los flavonoides permite varios patrones de sustitución en el benceno, los anillos A y B dentro de cada clase de flavonoides: hidroxilos fenólicos, o- azúcares, grupos metoxi, sulfatos y glucurónidos. Existen más de 4000 tipos diferentes en forma natural de los flavonoides. Debido a sus propiedades antioxidantes in vitro y su papel inhibitor en diversas etapas de desarrollo de tumores en estudios con animales, los flavonoides pueden contribuir a los efectos protectores de los vegetales y frutas. (Hollman P, 1997).

La HPB es un trastorno urológico común que afecta a los varones de edad avanzada. Es una hiperplasia no cancerosa de la glándula prostática. La ampliación del tejido prostático que rodea la uretra provoca la obstrucción del flujo de orina. Aunque no hay evidencia clara en la patogénesis de la HPB, el envejecimiento y los andrógenos testiculares parecen ser los factores clave significativos relacionados con el desarrollo y la progresión de la HPB. En el 50% de los hombres a la edad de 60 años, y más del 80% de los hombres mayores de 80 años tienen la prevalencia de HPB. El crecimiento de la próstata es un crecimiento andrógeno-dependiente. (Deters L, et al. 2017)

La enzima 5-alfa reductasa ( $5\alpha R$ ) cataliza la conversión de testosterona al más potente andrógeno, la dihidrotestosterona (DHT) dentro de la próstata e interactúa con los receptores de andrógenos (RA) para regular el crecimiento normal. Por lo tanto, la producción excesiva de DHT en la próstata induce hiperplasia de las células epiteliales y estromales de la próstata, lo que lleva al desarrollo de HPB en los hombres que envejecen. (Bjørklund G, et al, 2017, Sherif M, et al, 2018).

Otras investigaciones sostendrían que las causas de la HPB es el resultado de la proliferación de células del músculo liso y células epiteliales, principalmente dentro de la zona de transición de la próstata. La apoptosis y la inflamación juegan papeles importantes en el control de crecimiento celular y en el mantenimiento del homeostasis tisular. Las alteraciones en los mecanismos moleculares de la maquinaria de apoptosis se han relacionado con HPB. El aumento de los niveles de la proteína relacionada con Dickkopf de glicoproteína 3 en HPB causa una inhibición de la maquinaria de apoptosis a través de una reducción en la expresión de proteína X (Bax) asociada al linfoma de células B (Bcl) -2. Los inhibidores de las proteínas de la apoptosis influyen en la muerte celular mediante la inhibición directa de las caspasas y la modulación del factor nuclear factor de transcripción-B. (Buncharoen W, et al, 2016, Sherif M, et al. 2018)

Otro mecanismo para el desarrollo de HPB es la inflamación que también es una clave importante. La evidencia histológica de inflamación prostática está presente en aproximadamente el 90% de las muestras tomadas durante la resección transuretral de la próstata HPB. Los metabolitos del ácido araquidónico (AA) se generan a través de las vías de la ciclooxigenasa (COX) y la lipoxigenasa (LOX) y del citocromo P450 monooxigenasas (CYP450), respectivamente. Se les ha reconocido que juegan un papel importante en la patogenicidad de los procesos inflamatorios y la HPB. El grado de inflamación y la respuesta farmacológica pueden estar determinados por muchos compuestos de eicosanoides derivados de las vías COX y LOX como biomarcadores relacionados con enfermedades presentados en un sistema biológico. Esta teoría de actividad aplica también para los resultados de la evaluación de las dimensiones de la glándula prostática (Ver figura 8) al determinar el efecto beneficioso del extracto metanólico de las guías de *Gynerium sagittatum* (caña brava) donde muestran una disminución del largo de la glándula prostática con la dosis del extracto a 50 mg/kg y se evidencia también una disminución del ancho y altura de la glándula prostática con la dosis del extracto a 250 mg/kg ( Minutoli L, et al, 2016, Park E, et al 2018, Park E, et al 2017).

Las prostaglandinas PG son mediadores inflamatorios importantes que surgen de la conversión de AA mediada por dos COX (COX- 1 y COX-2). En un ensayo anterior se muestra que tanto la COX-1 como la COX-2 se expresan en la glándula prostática. COX-2 es una enzima pro inflamatoria inducible cuya producción se desencadena por mitógenos, citocinas, especies reactivas de oxígeno y factores de crecimiento en diferentes tipos de células. Se ha documentado una mayor expresión de ARNm de COX-2 en HPB, particularmente en células epiteliales lumbales, y puede dar como resultado el aumento de la síntesis de PG, especialmente de PGE2. AA también se convierte en leucotrieno A4 (LTA4) por 5-LOX. Esta enzima está sobre expresada en el cáncer de próstata. Algunas células inflamatorias como los leucocitos polimorfo nucleares y los macrófagos contienen la LTA4 hidrolasa que transforma LTA4 en leucotrieno B4 (LTB4). LTB4 atrae leucocitos al sitio de inflamación, promoviendo su adhesión al tejido inflamado y dañado. Los niveles aumentados de LTB4 se encuentran en HPB y pueden amplificar la cascada inflamatoria que acompaña al sobre crecimiento benigno de la glándula prostática (Qiaoxia B, et al, 2016; Norström M, et al, 2016, Park E, et al 2018). Dicha actividad se relaciona con los resultados de disminución del tamaño de la próstata, disminución del Índice prostático, así como también los resultados positivos antinflamatorios por lo cual se evidencia la ausencia de hiperplasia en las evaluaciones histopatológicas en el estudio realizado con el extracto metanólico de *Gynerium sagittatum* (caña brava).

Un estudio realizado demostró que el fraccionamiento cromatográfico repetido de un extracto de acetona al 80% de las hojas de *Adina rubella* produjo siete compuestos fenólicos 1-7. Los derivados de la cafeína mostraron mayores actividades antioxidantes que flavonas; en particular, el ácido cafeico y el grandiflorósido mostraron un potente antiinflamatorio Actividad en el ensayo de producción de NO. Los derivados de la cafeína 1–3 mostraron un inhibidor más potente actividades sobre producciones de citoquinas pro inflamatorias que las flavonas. También grandiflorósido (7) demostró un efecto inhibitorio sobre la 5 $\alpha$ -reductasa. Estos resultados sugieren que las hojas de AR y sus derivados de cafeína y *cafeiril secoiridoide*, especialmente el grandiflorósido (el primer secoiridoide de esta planta) podría desarrollarse como antioxidante, antiinflamatorio y potencial agentes terapéuticos para el tratamiento de la HPB, (Jun Y, et al, 2016).

En un ensayo clínico realizado con Difluorometilornitina (DFMO) manifiesta ser un antiproliferativo conocido, es un inhibidor irreversible de la ornitina descarboxilasa (ODC), el paso limitante de la velocidad en la conversión de ornitina a la putrescina y posteriormente a las poliaminas espermidina y espermina. Las poliaminas son

esenciales para la proliferación celular y están fuertemente regulados por la célula. Niveles elevados de Las poliaminas se han relacionado con la carcinogénesis. Los experimentos in vitro han demostrado esto elevación de poliaminas para ser estrechamente asociada y no coincidente. En los estudios in vitro e in vivo con DFMO en modelos de próstata han demostrado su eficacia para disminuir los niveles de poliamina en la próstata, crecimiento tumoral, crecimiento de la próstata y recrecimiento. Los roedores fueron Castrados con posterior disminución del tamaño de la próstata y el contenido de poliamina. Con el regreso de andrógenos exógenos, la atrofia prostática se revirtió fácilmente y el contenido de poliamina fue normalizado; DFMO disminuyó notablemente la ganancia de peso prostático de los andrógenos a la mitad de la Peso de los controles y aumentos bloqueados en los niveles de putrescina y espermidina en la próstata, (Anne R, et al, 2008).

En un ensayo se investigó el efecto del ácido crisofánico (CA, una antraquinona) en la BPH. La HPB fue inducida por 4 semanas de inyección de propionato de testosterona (TP). Cuatro semanas de inyección adicional con vehículo, TP, TP + CA, TP + finasteride se continuó. En el grupo de tratamiento de CA, se redujo el peso de la próstata y se restauraron los cambios histológicos inducidos por TP como el grupo de control normal. El tratamiento con CA suprimió la próstata elevada por TP Expresión específica del antígeno (PSA). Además, la  $5\alpha$ -reductasa, un factor crucial en la BPH desarrollo, fue suprimido al nivel normal cerca del grupo de control por CA tratamiento. Las expresiones elevadas de receptor de andrógenos (AR), receptor de estrógeno  $\alpha$  y el receptor de esteroides coactivador 1 por administración de TP también se inhibieron en la CA grupo en comparación con el grupo de BPH inducida por TP. Luego evaluamos los cambios. en tres factores principales de la cadena de proteína quinasa activada por mitógeno durante la BPH; quinasa regulada por señal extracelular (ERK), cinasa N-terminal c-Jun (JNK) y p38 proteína quinasa activada por mitógeno (p38). Mientras ERK estaba elevado en el proceso de BPH, JNK y p38 no se modificaron. Este ERK regulado al alza era también reducido como normal por el tratamiento de CA. Otros estudios in vitro con células RWPE-1 Se confirmó la proliferación inducida por TP y el aumento de AR, PSA y p-ERK. En general, estos resultados sugieren una característica farmacéutica potencial de CA en el tratamiento de la BPH, (Dong-Hyun Y, et al, 2017).

En la medicina tradicional china, se prescribe *Polygonum multiflorum Thunb* (Polygoni Multiflori Radix; Polygonaceae, PMR), para tratar huesos débiles, canas prematuras, caída del cabello, y también la BPH. Ha sido se muestra que contiene antraquinonas, como emodina y glicósidos de estilbeno, que son similares al resveratrol, pero tienen una actividad antioxidante superior. Sin embargo, el efecto

inhibitorio de la  $5\alpha$ -reductasa de PMR se reporta aquí por primera vez. Los aislados emodina fue evaluada para la potencia inhibitoria en ratas de la  $5\alpha$ -reductasa. Emodin inhibe la enzima, (Chul-Ho C, et al, 2010).

Este estudio experimental permitió no solo confronta un problema se salud publica actual, sino que efectuando y utilizando la eficacia del recurso natural que tenemos a nuestra disposición como son las guías de *Gynerium sagittatum* (*caña brava*).

## VI. CONCLUSIONES

1. El extracto metanólico de las guías de *Gynerium sagittatum* (caña brava) ha tenido un rendimiento de extracción de 50 % en peso), y entre las características organolépticas destacan su aspecto oleoso, de coloración marrón intenso, cristizable e higroscópico. La marcha fitoquímica cualitativa ha revelado que el extracto metanólico de las guías de *Gynerium sagittatum* (caña brava) contiene abundante cantidad de aminoácidos libres, compuestos fenólicos, glucósidos, antraquinonas, (Ver Tabla 2).

**Tabla 2. Resultados de la marcha fitoquímica del *Gynerium sagittatum* (caña brava)**

Metabolito	Reactivo	Resultado
Taninos	Gelatina	-
Compuestos fenólicos	Cloruro Férrico	++
Aminoácidos libres	Rx. Ninhidrina	+++
Alcaloides	Rx. Dragendorff Rx. Mayer	-
Glicósidos	Rx. Molisch	++
Antraquinonas	NaOH	++
Flavonoides	Rx. Shinoda	+

Fuente: propia

Las pruebas de identificación de compuestos secundarios, ha detectado la presencia de Aminoácidos libres, compuestos fenólicos, glucósidos, antraquinonas y flavonoides.

Leyenda: Ausente (-), Poca cantidad (+), Regular cantidad (++) , Abundante cantidad (+++)

2. El PSA disminuyó en el grupo de la dosis del extracto de 500 mg/kg, el peso corporal disminuyó en el grupo de la dosis de 500 mg/kg, y en el análisis del peso corporal y el peso de la glándula prostática durante los 30 días del ensayo no existe correlación alguna entre ambas.
3. Al administrar el extracto metanólico de las guías de *Gynerium sagittatum* (caña brava) en la HPB inducida en ratas, se observó macroscópicamente que disminuyó el índice prostático a dosis del extracto de 500 mg/kg.
4. El largo de la glándula prostática a dosis de 50 y 250 mg/kg, el peso de la glándula

prostática disminuyó a dosis de 500 y 50 mg/kg.

5. Así como el volumen de la glándula prostática con la dosis del extracto a 500 mg/kg. Esto nos indica que el extracto metanólico de las guías de *Gynerium sagittatum* (caña brava) tienen un efecto anti inflamatorio en el HPB.
6. Los resultados de la evaluación del peso corporal semanal durante los 30 días de duración del ensayo al determinar el efecto beneficioso del extracto metanólico de las guías de *Gynerium sagittatum* (caña brava) muestran una disminución de los mismos con la dosis del extracto a 500 mg/kg en comparación a las otras dosis del extracto e inclusive en comparación con finasteride que se encuentra por encima de los resultados de las 3 dosis del extracto metanólico de las guías de *Gynerium sagittatum* (caña brava), se evidencia también un aumento del peso corporal semanal de forma escalada en el grupo inductor de la hiperplasia prostática benigna en ratas. Estos resultados concuerdan con los promedios de los pesos corporales.
7. Los resultados de la evaluación del peso corporal y la correlación: peso próstata durante los 30 días de duración del ensayo al evaluar el efecto beneficioso del extracto metanólico de las guías de *Gynerium sagittatum* (caña brava), la gráfica muestra que no existe correlación entre el peso corporal y el peso de la próstata.
8. Así como también se muestran resultados séricos dentro del rango normal de los parámetros bioquímicos de Urea, TGP, FA y BT en todas las dosis del extracto. Esto nos indica que el extracto metanólico de las guías de *Gynerium sagittatum* (caña brava) no produce toxicidad a la dosis máxima de 5000 mg/kg.
9. La administración del extracto metanólico de las guías de *Gynerium sagittatum* (caña brava) en la HPB inducida en ratas mostró resultados microscópicos normales con los cortes histológicos de la glándula prostática y por lo tanto se puede definir como un efecto curativo a dosis de 500 mg/kg del extracto. Esto nos indica que el extracto metanólico de las guías de *Gynerium sagittatum* (caña brava) tiene un posible efecto beneficioso en la HPB.
10. La administración del extracto metanólico de las guías de *Gynerium sagittatum* (caña brava) en la HPB inducida en ratas, se observó que microscópicamente en los órganos del hígado y riñón en los grupos experimentales no existe alteraciones celulares y/o cambios histopatológicos relacionados a toxicidad del extracto y/o del comparador a dosis de 500 mg/kg y con Finasteride a 0.6 mg/kg

## VII. RECOMENDACIONES

- Se debe continuar investigando sobre las propiedades terapéuticas de las guías de *Gynerium sagittatum* (*caña brava*) en otras afecciones como enfermedades neurológicas e infecciosas por sus efectos antiinflamatorios y anti infecciosos.
- Evaluar estudios de toxicidad con otros marcadores como la superóxido dismutasa, glutatión reducido, así como la evaluación de otros órganos vitales.
- Mejorar la técnica de inducción de la hiperplasia prostática benigna a 25 mg dos veces por semana por tres semanas a un mes para obtener una mejor traducción de la patología macroscópicamente como microscópicamente.
- Cuantificar los componentes activos de las guías de *Gynerium sagittatum* (*caña brava*).

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abrams P. (1995). Objective evaluation of bladder outlet obstruction [review]. *British Journal of Urology*. 76 (suppl 1):11-15.

Anne R, Eugene W, Ray N, Sharon, Fujikawa B, Hagit Y. et al. (2008). The Effect of Difluoromethylornithine on Decreasing Prostate Size and Polyamines in Men: Results of a Year-Long Phase IIb Randomized Placebo-Controlled Chemoprevention Trial. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention*, February; 17(2): 292–299.

Barry M, Williford W, Fowler F, Jones K, Lepor H. (2000). Filling and voiding symptoms in the American Urological Association symptom index: the value of their distinction in a Veterans Affairs randomized trial of medical therapy in men with a clinical diagnosis of benign prostatic hyperplasia. *The Journal of Urology*; Nov; 164(5):1559-64.

Benavides A, Bassarello C, Montoro P, Vilegas W, Piacente S, Pizza C. (2007). Flavonoids and Isoflavonoids from *Gynesium Sagittatum*. *Phytochemistry*; 68:1277-1284.

Bertran G., Anthony J. Trevor. 13th Ed. (2016). *Farmacología básica y clínica*. Mexico. McGraw-Hill. Pp. 1575-1598.

Birt D, Hendrich S, Wang W. (2001). Dietary agents in cancer prevention: Flavonoids and Isoflavonoids. *Pharmacology and Therapeutics*; 90: 157-177.

Brown D, Graham K, Husband A. (2005). Flavonoid Compounds in Maintenance of Prostate Health and Prevention and Treatment of Cancer. *Molecular Biotechnology*; 30: 253-270.

Bjorklund G, Dadar M, Chirumbolo S, Lysiuk R. (2017). Flavonoid as detoxifying and pro-survival agents: What's new? *Food and Chemical Toxicology* Oct: 1-40.

Buck A. (2004). Is There a Scientific Basis for the Therapeutic Effects of *Serenoa Repens* in Benign Prostatic Hyperplasia? Mechanisms of action. *The Journal of Urology* Nov; 172: 1792-1799.

Buncharoen W, Kanokporn S, Supap S, Chatchote T. (2016). *Uvaria rufa* Blume attenuates benign prostatic hyperplasia via inhibiting 5 $\alpha$ -reductase and enhancing antioxidant status. *Journal of Ethnopharmacology* 1 -37.

Claus G. Roehrborn, MD, FACS. (2005). *Benign Prostatic Hyperplasia: An*

Overview. Reviews in Urology, Vol. 7 Suppl 9.

Carvajal L, Hata U, Sierra N, Rueda D. (2009). Análisis fitoquímico preliminar de hojas, tallos y semillas de *cupatá* (*strychnos schultesiana* krukoff). Revista Colombia Forestal, diciembre, Vol. 12: 161-170.

Chul-Ho C, Jong-Sup B, Yong-Ung K. (2010). 5 $\alpha$ -Reductase Inhibitory Components as Antiandrogens from Herbal Medicine. Journal of Acupuncture Meridian Study;3(2):116–118.

Coli L, Furtado P, Da Silva T, Hudson B, De Pádula M, Souza T, Almada F, (2018). A synergistic nanoformulation of *babassu* and *copaiba* oils as natural alternative for prevention of benign prostatic hyperplasia. Journal of Drug Delivery Science and Technology 47 (2018) 167–175.

Coppenolle F, Bourhis X, Carpentier F, Delaby G, Cousse H, Raynaud J, et al. (2000). Pharmacological Effects of the Lipidosterolic Extract of *Serenoa repens* (Permixon) on Rat Prostate Hyperplasia Induced by Hyperprolactinemia: Comparison with Finasteride. The Prostate 2000; 43: 49-58.

Chrousos G, (2016). Hormonas gonadales y sus inhibidores. En B. G. Katzung. 13th Ed. (2016). Farmacología básica y clínica (pp. 696-722). México. McGraw-Hill.

Dai C., Hu B, Zhang W, Peng F, Wang R, Liu Z, Xue Z, et al (2018). Chemical Characterization, Anti-Benign Prostatic Hyperplasia Effect and Sub chronic Toxicity Study of Total Flavonoid Extract of *Pteris multifida*. Food and Chemical Toxicology Volume 108, Part B, June 2018, Pages 524- 531.

Dandan R, Brunton L. (2015). Andrógenos. En Goodman & Gilman. Second Ed. (2015). Manual de Farmacología y terapéutica (pp. 760- 768). México. McGraw-Hill.

Dehia R, McVary K. (2008). Phytotherapy for Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia. The Journal of Urology Jun; 179: 2119-2125.

Deters L, Kim E, et al. (18Dic2017). Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). Medscape. Recuperado de <https://emedicine.medscape.com/article/437359-overview>.

Djavan B, Eckersberger E, Finkelstein J, Espinosa G, Sadri H, Brandner R, et al. (2010). Benign Prostatic Hyperplasia: Current Clinical Practice. Primary Care Clinics Office Practice; 37:583-597.

Dominguez A. (1973). Métodos de Investigación Fitoquímica. México: Limusa

Edición 2: 113 – 115.

Dong-Hyun Y, Jinbong P, Hye-Lin K, Yunu J, Jong W, Mi-Young J, et al. (2017). Chrysophanic acid reduces testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in rats by suppressing 5 $\alpha$ -reductase and extracellular signal-regulated kinase. *Oncotarget*, Vol. 8, (No. 6), pp: 9500-9512.

Geir B, Dadar M, Chirumbolo S, Lysiuk R, (2017). Flavonoids as detoxifying and pro-survival agents: What is new? *Food and Chemical Toxicology*. 10: 23-29.

Gonzales G, Miranda S, Nieto J, Fernandez G, Yucra S, Rubio J et al. (2005). *Red Maca (Lepidium meyenii)* reduced prostate size in rats. *Reproductive Biology and Endocrinology*: 3 - 5.

Godwin M, Charles A, Samson O, Osiagwu D. (2017). Histomorphological changes in induced benign prostatic hyperplasia with exogenous testosterone and estradiol in adult male rats treated with aqueous ethanol extract of *Secamone afzelii*. *Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences* Nov: 1-47.

Griffiths K, Denis L, Turkes A, Morton M. (1998). Phytoestrogens and diseases of the prostate gland. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism* Dec; 12(4): 625-647.

Grillo C. (2015). Urología. Universidad FASTA, Facultad de Ciencias Médicas Mar de la Plata. 1 Ed. Mar de la Plata: Universidad FASTA.

Gomella L. Third Ed. (2015). *The 5-Minute Urology Consult*. USA, Wolters Kluwer Health. PP. 1432 -1445.

Hendrich S. (2002). Bioavailability of isoflavones. *Journal of Chromatography B*; 777: 203-210.

Hilal R. (2 Ed) (2015). *Goodman & Gilman Manual de Farmacología y terapéutica*. Mexico DC – Mexico: McGraw-Hill INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V.

Hollman P, Katan M. (1997). Absorption, metabolism and health effects of dietary Flavonoids in man. *Biomedicine and Pharmacotherapy*; 51: 305-310.

Jun Y, Jun H, Yoon J, Thi T, Min W. (2016). Inhibitory Activities of Phenolic Compounds Isolated from *Adina rubella* Leaves Against 5 $\alpha$ -Reductase Associated with Benign Prostatic Hypertrophy. *Molecules*, 21: 887.

Ka-Wai K, Ka-Shun J. (2010). Novel herbal Flavonoids promote apoptosis but differentially induce cell cycle arrest in human colon cancer cell. *Investigational New*

Drugs; 28: 1-13.

Keuth, H. (2015). *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences* (second Edition). USA: Elsevier. Pp 457 -469

Kurt D, (2002). The role of phytotherapy in treating lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *World Journal of Urology* 19: 426–435.

Lee K, Peehl D. (2004). Molecular and Cellular Pathogenesis of Benign Prostatic Hyperplasia. *The Journal of Urology* Nov; 172:1784-1791.

Lock de Ugaz, O. (1994). *Investigación Fitoquímica. Segunda Edición*. Lima: Editorial Fondo Pontifica Universidad Católica del Perú. 2: 38 – 39.

Letteria M, Rinaldi M, Marini H, Irrera N, Crea G, Lorenzini C, et al. (2016). Apoptotic Pathways Linked to Endocrine System as Potential Therapeutic Targets for Benign Prostatic Hyperplasia. *International Journal of Molecular Science* 17, 1311.

Martínez S, González J, Culebras M. Tuñón. (2002). Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. *Nutrición Hospitalaria* XVII (6) 271-278.

Martínez C, Carricajo F, Pérez F. (2004). Effect of an integral suspension of *Lepidium latifolium* on prostate hyperplasia in rats. *Fitotherapy* 75: 187-191.

Mejía M, Miranda J, (2016). *Uso y Ventajas de la “Escala Internacional de síntomas prostáticos” para manejo y seguimiento con tamsulosina en la Hiperplasia prostática benigna en el Hospital Dr. Gustavo Dominguez Z., Santo Domingo de los Tsáchilas (Tesis de Pregrado)*. Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo, Manabí, Ecuador.

Menéndez R. (2006). Caracterización fitoquímica preliminar de *Cucúrbita pepo* L. cultivada en cuba. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*. 11(3-4). Ciudad de La Habana.

Mbaka G, Anunobi C, Ogunsina S, Osiagwu D, (2017). Histomorphological changes in induced benign prostatic hyperplasia with exogenous testosterone and estradiol in adult male rats treated with aqueous ethanol extract of *Secamone afzelii*. *Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences* 4: 15–21.

Morton M, Matos A, Abranches L, Correia R, Blacklock N, Chan P, et al. (1997). Measurement and metabolism of Isoflavonoids and lignans in the human male. *Cancer Letters*; 114: 145-151.

Middleton E, Kandaswami C. (1992). Effects of Flavonoids on Immune and Inflammatory Cell Functions. *Biochemical Pharmacology*; 43(6): 1167-1179.

Minutoli L, Rinaldi M, Marini H, Irrera N, Crea G, Lorenzini C, et al. (2016). Apoptotic Pathways linked to endocrine system as potencial therapeutic targets for benign prostatic hyperplasia. *International Journal of Molecular Sciences* Aug 17, 1311: 1-15.

Norström M, Rådestad E, Sundberg B, Mattsson J, Henningsohn L, Levitsky V, Uhlin M, (2016). Progression of benign prostatic hyperplasia is associated with pro-inflammatory mediators and chronic activation of prostate infiltrating lymphocytes. *Oncotarget Journal*, Vol. 7, No. 17: 23581-93.

Olivier J. (2008). Gramíneas (Poaceae) bambusiformes del Río Los Amigos, Madre de Dios, Perú. *Revista Peruana de Biología* Jul; 15(1): 121-126.

Paolone D. (2010). Benign Prostatic Hyperplasia. *Clinical Geriatrics Medicine*; 26:223-239.

Park E, Lee M, Jeon W, Seo C, You S, Shin H, (2018). Paljung-San, a Traditional Herbal Medicine, Attenuates Benign Prostatic Hyperplasia In Vitro and In Vivo. *Journal of Ethnopharmacology*, February: 1-34.

Park E, Lee M, Seo M, Jeon W, Shin H, (2017). Yongdamsagan-tang, a traditional herbal formula, inhibits cell growth through the suppression of proliferation and inflammation in benign prostatic hyperplasia epithelial-1 cells. *Journal of Ethnopharmacology* 209 (2017) 230–235.

Prósper M, Catalá L, Monedero A, Santamaría J, (2008). Hiperplasia Benigna de Próstata, Guía de Actuación Clínica en A. P. Hospital Clínico. Valencia- Servicio de Urología, 1-19.

Qiaoxia B, Wang W, Wang N, Peng Y, Ronghua W, (2016). Arachidonic acid metabolomic study of BPH in rats and the interventional effects of Zishen pill, a traditional Chinese medicine. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 1-28.

Rachel S. Rosenberg Z, Jenkins D, Brown T, Eleftherios P. Diamandis. (2002). Flavonoids can block PSA production by breast and prostate cancer cell lines. *Clinica Chimica Acta, International Journal of Chemistry* 317:17–26.

Rojas L, Jaramillo C, Lemus M. (Primera Edición) (2015). Métodos Analíticos para la Determinación de Metabolitos Secundarios de Plantas. Machala – Ecuador. Editorial UTMACH.

Roehrborn C, McConnell J. (2002). Etiology, pathophysiology, epidemiology and

- natural history of benign prostatic hyperplasia. In: Walsh P, Retik A, Vaughan E, Wein A, eds. Campbell's Urology. Eighth ed. Philadelphia: Saunders: 1297-1336.
- Saidi S, Stavridis S, Stankov O, Dohcev S, Panov S, (2017). Effects of *Serenoa Repens* alcohol Extract on Benign Prostatic Hyperplasia. Pril Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki, XXXVIII 2.
- Singh Y, Devkota A, Sneed D, Singh K, Halaweish F. (2007). Hepatotoxicity potential of Saw Palmetto (*Serenoa Repens*) in rats. Phytomedicine Journal; 14: 204-208.
- Sherif M, Ahmed E, Khalifa A, Abdel A, (2018). Chrysin attenuates testosterone-induced benign prostate hyperplasia in rats. Food and Chemical Toxicology 111 (2018) 650–659.
- Skender M, Stavridis S, Stanov O, Dohcev S, Panov S. (2017). Effects of *Serenoa Repens* alcohol extract on benign prostate hyperplasia. Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki), Sep 1; 38 (32): 123-129.
- Speakman M, Kirby R, Joyce A, Abrams P, Pocock R. (2004). Lower Urinary Tract: Guideline for the primary care management of male lower urinary tract symptoms. British Journal of Urology; 93: 985-90.
- Tanagho E, McAninch J, editors. (2008). Smith's General Urology. 17th Edition. United States of America: McGraw-Hill. Neoplasms of the Prostate Gland; p.348-355.
- Udensi K, Tchounwou P. (2016). Oxidative stress in prostate hyperplasia and carcinogenesis. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 35:139.
- Vanaclocha B. (2000). Esperanza en el cáncer de próstata. Revista de Fitoterapia; 1(2): 119-126. Valencia.
- Verde M, García S, Rivas C, (2016). Metodología Científica para el Estudio de Plantas medicinales. En Catalina Rivas Morales, et al. 1 Ed. (2016). Investigación en Plantas de Importancia Biomédica (pp. 3-39). Universidad Autónoma de León – México. México. Ediciones Open Graph Monograph.
- Zabaiou, N., Mabed, D., Lobaccaro, J.M., Lahouel, M. (2016). Oxidative stress in benign prostatic hyperplasia. Andrologia. 48, 69-73.
- Zhang Q, Li L, Liu L, Li Y, Yuan L, Song L, et al. (2008). Effects of the polysaccharide fraction of *Urtica Fissa* on castrated rat prostate hyperplasia induced by testosterone propionate. Phytomedicine Journal; 15: 722-727.

Wein A, Kavoussi L, Partin A, Craig P. 11th Ed. (2016). Campbell-Walsh Urology. USA. Elsevier.

## ANEXOS

**Anexo 1. Estudio descriptivo de las medias de los niveles séricos detectados del antígeno prostático específico total (PSA) al determinar el efecto beneficioso del extracto metanólico de las guías de *Gynerium sagittatum* (caña brava) en la hiperplasia prostática benigna en ratas.**

Variable Dependiente	Grupos de Tratamiento	Tratamiento	PSA Sérico (ng/ml)	Error estándar	Intervalo Confianza 95%	
					L inferior	L superior
PSA (ng/ml)	SSF 2 ml/kg	Testosterona + aceite de oliva (TAO)	-4.7118	0.2343	-5.1903	-4.2334
		TAO + Extracto 50 mg/kg	-1.4728	0.2343	-1.9513	-0.9944
		TAO + Extracto 250 mg/kg	-0.8572	0.2343	-1.3356	-0.3787
		TAO + Extracto 500 mg/kg	-0.5108	0.2343	-0.9893	-0.0324
		TAO + Finasteride 0.6 mg/kg	-1.6458	0.2343	-2.1243	-1.1674
	Testosterona + aceite de oliva (TAO)	SSF 2 ml/kg	4.7118	0.2343	4.2334	5.1903
		TAO + Extracto 50 mg/kg	3.2390	0.2343	2.7605	3.7175
		TAO + Extracto 250 mg/kg	3.8547	0.2343	3.3762	4.3331
		TAO + Extracto 500 mg/kg	4.2010	0.2343	3.7225	4.6795
		TAO + Finasteride 0.6 mg/kg	3.0660	0.2343	2.5875	3.5445
	TAO + Extracto 50 mg/kg	SSF 2 ml/kg	1.4728	0.2343	0.9944	1.9513
		Testosterona + aceite de oliva (TAO)	-3.2390	0.2343	-3.7175	-2.7605
		TAO + Extracto 250 mg/kg	0.6157	0.2343	0.1372	1.0941
		TAO + Extracto 500 mg/kg	0.9620	0.2343	0.4835	1.4405
		TAO + Finasteride 0.6 mg/kg	-0.1730	0.2343	-0.6515	0.3055
	TAO + Extracto 250 mg/kg	SSF 2 ml/kg	0.8572	0.2343	0.3787	1.3356
		Testosterona + aceite de oliva (TAO)	-3.8547	0.2343	-4.3331	-3.3762
		TAO + Extracto 50 mg/kg	-0.6157	0.2343	-1.0941	-0.1372
		TAO + Extracto 500 mg/kg	0.3463	0.2343	-0.1321	0.8248
		TAO + Finasteride 0.6 mg/kg	-0.7887	0.2343	-1.2671	-0.3102
TAO + Extracto 500 mg/kg	SSF 2 ml/kg	0.5108	0.2343	0.0324	0.9893	
	Testosterona + aceite de oliva (TAO)	-4.2010	0.2343	-4.6795	-3.7225	
	TAO + Extracto 50 mg/kg	-0.9620	0.2343	-1.4405	-0.4835	
	TAO + Extracto 250 mg/kg	-0.3463	0.2343	-0.8248	0.1321	
	TAO + Finasteride 0.6 mg/kg	-1.1350	0.2343	-1.6135	-0.6565	
TAO + Finasteride 0.6 mg/kg	SSF 2 ml/kg	1.6458	0.2343	1.1674	2.1243	
	Testosterona + aceite de oliva (TAO)	-3.0660	0.2343	-3.5445	-2.5875	
	TAO + Extracto 50 mg/kg	0.1730	0.2343	-0.3055	0.6515	
	TAO + Extracto 250 mg/kg	0.7887	0.2343	0.3102	1.2671	
	TAO + Extracto 500 mg/kg	1.1350	0.2343	0.6565	1.6135	

**Nota: Para la revisión sobre el estudio descriptivo de las medias de los niveles séricos detectados del antígeno prostático específico total (PSA) al determinar el efecto beneficioso del extracto metanólico de las guías de *Gynerium sagittatum* (caña brava) en la hiperplasia prostática benigna en ratas. Ver Anexo 2 sobre el estudio de múltiples comparaciones sobre los niveles de PSA.**

**Anexo 2. Estudio de múltiples comparaciones de las medias de los niveles séricos detectados del Antígeno Prostático Específico Total (PSA).**

Variables	Tratamiento	Muestra	PSA Sérico	Error estándar	Intervalo confianza 95%		Valor mínimo	Valor máximo
					L. inferior	L. superior		
PSA (ng/ml)	SSF 2 ml/kg	6	0.076	0.003	0.067	0.084	0.066	0.090
	Testosterona + aceite de oliva (TAO)	6	4.787	0.314	3.981	5.594	4.013	5.852
	TAO + Extracto 50 mg/kg	6	1.548	0.151	1.160	1.937	1.045	1.987
	TAO + Extracto 250 mg/kg	6	0.933	0.019	0.884	0.981	0.867	0.987
	TAO + Extracto 500 mg/kg	6	0.586	0.046	0.468	0.705	0.387	0.729
	TAO + Finasteride 0.6 mg/kg	6	1.721	0.202	1.201	2.241	0.997	2.389

**Anexo 3. Estudio descriptivo de las medias para determinar el cambio sobre el Índice prostático al determinar el efecto beneficioso del extracto metanólico de *Gynerium sagittatum* (caña brava) en la Hiperplasia Prostática Benigna inducida en ratas.**

Variable	Tratamiento	Muestra	Promedio	Error Estándar	Nivel de Significancia	Intervalo de confianza al 95 %	
						Limite Inferior	Limite Superior
Índice prostático	SSF 2 mL./kg	6	-0.0012	0.0005	0.023	-0.0022	-0.0002
	Testosterona + aceite de oliva (TAO)	6	0.0012	0.0005	0.023	0.0002	0.0022
	TAO + Extracto 50 mg/kg	6	0.0012	0.0005	0.018	0.0002	0.0023
	TAO + Extracto 250 mg/kg	6	0.0010	0.0005	0.051	0.0000	0.0020
	TAO + Extracto 500 mg/kg	6	0.0016	0.0005	<b>0.004</b>	0.0005	0.0026
	TAO + Finasteride 10 mg/kg	6	0.0013	0.0005	0.013	0.0003	0.0023

**Nota:** Para la revisión sobre el estudio descriptivo de las medias para determinar el cambio sobre el Índice prostático al determinar el efecto beneficioso del extracto metanólico de *Gynerium sagittatum* (caña brava) en la hiperplasia prostática benigna inducida en ratas.

**Anexo 4. Estudio descriptivo de las medias para determinar las dimensiones de la glándula prostática al determinar el efecto beneficioso del extracto metanólico de *Gynerium sagittatum* (caña brava) en la hiperplasia prostática benigna inducida en ratas.**

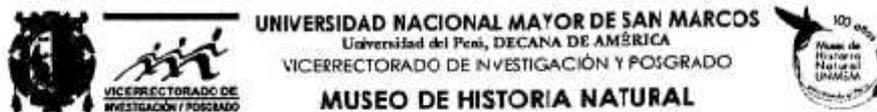
Variables	Tratamiento	Muestra	Promedio	Error estándar	Intervalo confianza 95%		Valor	Valor
					L. inferior	L. superior	mínimo	máximo
<b>Largo</b>	SSF 2 ml/kg	6	1.467	0.136	1.118	1.816	1.000	2.000
	Testosterona + aceite de oliva (TAO)	6	2.000	0.115	1.703	2.297	1.700	2.400
	TAO + Extracto 50 mg/kg	6	1.817	0.048	1.694	1.939	1.700	2.000
	TAO + Extracto 250 mg/kg	6	1.933	0.061	1.775	2.091	1.800	2.200
	TAO + Extracto 500 mg/kg	6	1.950	0.022	1.893	2.007	1.900	2.000
	TAO + Finasteride 0.6 mg/kg	6	1.900	0.068	1.724	2.076	1.800	2.200
<b>Ancho</b>	SSF 2 ml/kg	6	1.283	0.138	0.930	1.637	0.900	1.700
	Testosterona + aceite de oliva (TAO)	6	1.383	0.040	1.280	1.487	1.200	1.500
	TAO + Extracto 50 mg/kg	6	1.517	0.031	1.438	1.596	1.400	1.600
	TAO + Extracto 250 mg/kg	6	1.417	0.040	1.313	1.520	1.300	1.600
	TAO + Extracto 500 mg/kg	6	1.583	0.083	1.369	1.798	1.300	1.900
	TAO + Finasteride 0.6 mg/kg	6	1.417	0.149	1.033	1.800	0.800	1.800
<b>Altura</b>	SSF 2 ml/kg	6	0.783	0.091	0.549	1.017	0.600	1.100
	Testosterona + aceite de oliva (TAO)	6	1.117	0.060	0.962	1.271	0.900	1.300
	TAO + Extracto 50 mg/kg	6	1.100	0.068	0.924	1.276	0.800	1.300
	TAO + Extracto 250 mg/kg	6	1.083	0.079	0.880	1.287	0.800	1.300
	TAO + Extracto 500 mg/kg	6	1.200	0.124	0.882	1.518	1.000	1.800
	TAO + Finasteride 0.6 mg/kg	6	1.167	0.056	1.023	1.310	1.000	1.400

**Nota:** Para la revisión sobre el estudio descriptivo de las medias para determinar las Dimensiones de la glándula prostática al determinar el efecto beneficioso del extracto metanólico de *Gynerium sagittatum* (caña brava) en la hiperplasia prostática benigna inducida en ratas.

**Anexo 5. Estudio descriptivo de las medias para determinar el cambio de los pesos corporales de los animales al determinar el efecto beneficioso del extracto metanólico de *Gynerium sagittatum* (caña brava) en la hiperplasia prostática benigna inducida en ratas.**

Variables	Tratamiento	Muestra	Promedio	Error estándar	Intervalo confianza 95%		Valor	
					L. inferior	L. superior	mínimo	máximo
Peso corporal 1	SSF 2 ml/kg	6	291.667	18.777	243.399	339.935	231.000	370.000
	Testosterona + aceite de oliva (TAO)	6	331.500	23.253	271.725	391.275	279.000	400.000
	TAO + Extracto 50 mg/kg	6	300.500	14.359	263.589	337.411	258.000	341.000
	TAO + Extracto 250 mg/kg	6	303.500	14.694	265.728	341.272	261.000	360.000
	TAO + Extracto 500 mg/kg	6	300.833	18.503	253.270	348.397	246.000	362.000
	TAO + Finasteride 0.6 mg/kg	6	323.333	18.165	276.638	370.029	268.000	375.000
Peso corporal 2	SSF 2 ml/kg	6	306.167	15.892	265.315	347.019	258.000	374.000
	Testosterona + aceite de oliva (TAO)	6	349.833	22.303	292.501	407.165	297.000	422.000
	TAO + Extracto 50 mg/kg	6	326.000	14.288	289.273	362.727	280.000	360.000
	TAO + Extracto 250 mg/kg	6	321.167	14.768	283.204	359.129	272.000	378.000
	TAO + Extracto 500 mg/kg	6	307.000	14.014	270.975	343.025	262.000	358.000
	TAO + Finasteride 0.6 mg/kg	6	314.667	26.553	246.411	382.922	216.000	374.000
Peso corporal 3	SSF 2 ml/kg	6	323.333	16.570	280.738	365.929	275.000	394.000
	Testosterona + aceite de oliva (TAO)	6	356.500	22.251	299.301	413.699	306.000	429.000
	TAO + Extracto 50 mg/kg	6	335.333	11.540	305.668	364.999	298.000	368.000
	TAO + Extracto 250 mg/kg	6	326.167	14.707	288.361	363.972	287.000	389.000
	TAO + Extracto 500 mg/kg	6	316.500	12.803	283.589	349.411	264.000	349.000
	TAO + Finasteride 0.6 mg/kg	6	337.000	22.560	279.009	394.991	253.000	389.000
Peso corporal 4	SSF 2 ml/kg	6	333.500	17.023	289.741	377.259	282.000	407.000
	Testosterona + aceite de oliva (TAO)	6	357.500	19.447	307.510	407.490	304.000	417.000
	TAO + Extracto 50 mg/kg	6	341.167	13.335	306.887	375.446	284.000	370.000
	TAO + Extracto 250 mg/kg	6	327.833	11.044	299.445	356.222	304.000	375.000
	TAO + Extracto 500 mg/kg	6	312.333	12.540	280.099	344.568	257.000	345.000
	TAO + Finasteride 0.6 mg/kg	6	357.667	10.230	331.371	383.963	325.000	385.000
Promedio peso corporal	SSF 2 ml/kg	6	313.667	17.017	269.924	357.409	261.500	386.250
	Testosterona + aceite de oliva (TAO)	6	348.833	21.660	293.155	404.511	299.500	416.000
	TAO + Extracto 50 mg/kg	6	325.750	10.036	299.953	351.547	292.250	355.500
	TAO + Extracto 250 mg/kg	6	319.667	13.445	285.105	354.228	282.000	375.500
	TAO + Extracto 500 mg/kg	6	309.167	13.702	273.944	344.390	257.250	348.250
	TAO + Finasteride 0.6 mg/kg	6	333.167	18.630	285.277	381.057	272.000	378.750

Anexo 7. Constancia de clasificación de la planta *Gynerium sagittatum* (caña brava)



"Año del Diálogo y la Reconciliación Nacional"

**CONSTANCIA Nº 12-USM-2018**

EL JEFE DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM) DEL MUSEO DE HISTORIA NATURAL, DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS, DEJA CONSTANCIA QUE:

La muestra vegetal (planta completa), recibida del Magister **Lester Raymundo DOMINGUEZ HUARCAYA**; de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos; ha sido estudiada y clasificada como: *Gynerium sagittatum* (Aublet) P. Beauvois; y tiene la siguiente posición taxonómica, según el Sistema de Clasificación de Cronquist (1988):

**DIVISION: MAGNOLIOPHYTA**

**CLASE: LILIOPSIDA**

**SUB CLASE: COMMELINIDAE**

**ORDEN: CYPERALES**

**FAMILIA: POACEAE**

**GENERO: Gynerium**

**ESPECIE: *Gynerium sagittatum* (Aublet) P. Beauvois**

Nombre vulgar: "Caña brava"  
Determinado por: Blg. María Isabel La Torre Acuy

Se extiende la presente constancia a solicitud de la parte interesada, para los fines que estime conveniente.

Lima, 12 de enero de 2018

  
**Mag. ASUNCIÓN A. CANO ECHEVARRÍA**  
JEFE DEL DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM)



ACE/yhr.