

Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM).  
Departamento de Investigaciones Biológicas

## Evaluación del extracto lipofílico de *Cucurbita pepo* L. sobre la hiperplasia prostática inducida por andrógenos

Lic. Addis Bellma Menéndez,<sup>1</sup> DraC. Juana Tillán Capó,<sup>2</sup> Lic. Rosa A. Menéndez Castillo,<sup>3</sup> Ing. Orestes López González,<sup>4</sup> Téc. Carmen Carrillo Domínguez,<sup>5</sup> Téc. María Lidia González Sanabria<sup>5</sup>

### Resumen

El aceite de semillas de calabaza ha sido ampliamente utilizado en el tratamiento de la hiperplasia prostática. En el presente trabajo se estudió el efecto del extracto lipofílico de semillas de *Cucurbita pepo* L (ELMSC) en el modelo *in vivo* de hiperplasia prostática experimental inducida por propionato de testosterona durante 15 días. Se observó que el ELMSC a las dosis de 400 y 200 mg/kg provocó una disminución significativa del crecimiento prostático. Nuestros resultados indican que el ELMSC a dosis mayores de 200 mg/kg inhibe el crecimiento prostático inducido por la testosterona en el modelo experimental de hiperplasia prostática en ratas.

**Palabras clave:** Hiperplasia benigna prostática experimental, *Cucurbita pepo* L.

La hiperplasia benigna de próstata (HBP) es un agrandamiento no canceroso de la glándula prostática que incluye la proliferación de tejido epitelial y fibromuscular, cuya prevalencia aumenta progresivamente con la edad. Sus causas más corrientes son el envejecimiento y la presencia de andrógenos.<sup>1,2</sup>

El tratamiento de los problemas de próstata con semillas de calabaza (*Cucurbita pepo* L.) ha sido una práctica frecuente en Europa, se ha comprobado en diversos trabajos su beneficio para la glándula debido a sus propiedades biológicas, bioquímicas y fisiológicas.<sup>3</sup>

Es conocido que el aceite extraído de semillas de *C. pepo* L. es rico en ácidos grasos insaturados, destacándose el linoleico (43-56 %) y el oleico (24-38 %). Además contiene tocoferoles beta y gamma (vitamina E) y carotenoides: luteolina y beta-caroteno. Otros componentes lipídicos son escualeno y esteroides (1%), entre los que destacan delta7-esteroles como alfa-espinaesterol, delta7, (27)-estigmastatrien-3beta-ol, delta7-estigmastenol, delta 7,25(27)-estigmastadien-3beta-ol y delta7-avenasterol, beta-D-glucopiranosidos y pequeñas cantidades de delta5- y delta8-esteroles. También triterpenos de núcleo multiflorano esterificados con ácido paraaminobenzoico, proteínas (31-51 %) y aminoácidos poco frecuentes como cucurbitina ó 3-amino-3-carboxipirrolidina (0,5-2%). Tiene acciones como antihelmíntico, inhibidor de la 5 alfa-reductasa y antiinflamatorio.<sup>4,5</sup>

El presente trabajo tiene como objetivo, evaluar el extracto lipofílico microencapsulado de semillas de *Cucurbita pepo* L. (ELMSC) en el modelo experimental de hiperplasia prostática en ratas, inducida por andrógenos.

## Métodos

### Sustancias de ensayo

- Extracto lipofílico microencapsulado de semillas de *C. pepo* L. (ELMSC) elaborado por la UCTB Tecnologías Básicas, Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM), Cuba, Lote 05002.
- Aceite de oliva virgen extra. Aceites Ybarra, S.A, Sevilla, España, Lote EVI/ 013.
- Testosterona propionato 25 mg/mL. Empresa de Laboratorios Farmacéuticos Juan R. Franco, Cuba. Lote 01004.

### Preparación de la sustancia de prueba

Obtención del extracto lipofílico de *C. pepo* L microencapsulado.

Las semillas de *C. pepo* L. fueron secadas y molidas para posteriormente realizar la extracción con etanol al 96 %. Luego fueron sometidas a reflujo durante 1 h y se dejó refrescar. El contenido obtenido fue filtrado y se obtuvo una porción residual y otra etanólica; la residual fue lavada con etanol y ambas fueron concentradas hasta la eliminación total del alcohol en el contenido del extracto. Posteriormente, se realizó una extracción con hexano al residuo líquido aceitoso obtenido, se filtró con sulfato de sodio anhidro y se lavó nuevamente con hexano para finalmente concentrar hasta obtener como producto final un líquido denso.

En el proceso de microencapsulación se preparó una solución al 37,5 % con un contenido maltodextrina DE 10 y goma arábica. La misma fue calentada a 40°C y agitada durante 15 minutos, posteriormente fue adicionado lentamente el extracto de semillas de *C. pepo* L, hasta obtener una emulsión homogénea. La emulsión fue secada en un secador de spray de laboratorio marca Büchi B-191 con flujo de aire y alimentación en paralelo, a una temperatura de entrada de aire de 150°C y de salida de 90°C.

### Animales

Se utilizaron 35 ratas Wistar machos con peso corporal entre 275 y 300 g, procedentes de la colonia de la UCTB Control Biológico perteneciente al Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM). Las mismas se mantuvieron durante todo el ensayo en sala con temperatura de  $23 \pm 2$  °C, cama con viruta con cambio cada 48 horas, humedad relativa de 65 % y fotoperiodicidad de 12/12 h. La alimentación consistió en dieta peletizada CMO 1000, suministrada por el Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB) y agua a voluntad. Todos los procedimientos fueron ejecutados de acuerdo a las normas éticas dictadas por la Unión Europea para la experimentación animal.

### Procedimiento experimental

A los animales se les realizó la orquiectomía 7 días antes de iniciar el ensayo y fueron pesados y distribuidos al azar de acuerdo al siguiente esquema de tratamiento: grupo control tratado con aceite vegetal, grupos tratados con extracto lipofílico microencapsulado de semillas de *C. pepo* L. a las dosis de 100, 200 y 400 mg/kg por vía oral, conjuntamente con la administración subcutánea de 2 mg/kg de propionato de

testosterona y grupo control con propionato de testosterona a la dosis de 2 mg/kg por vía subcutánea.

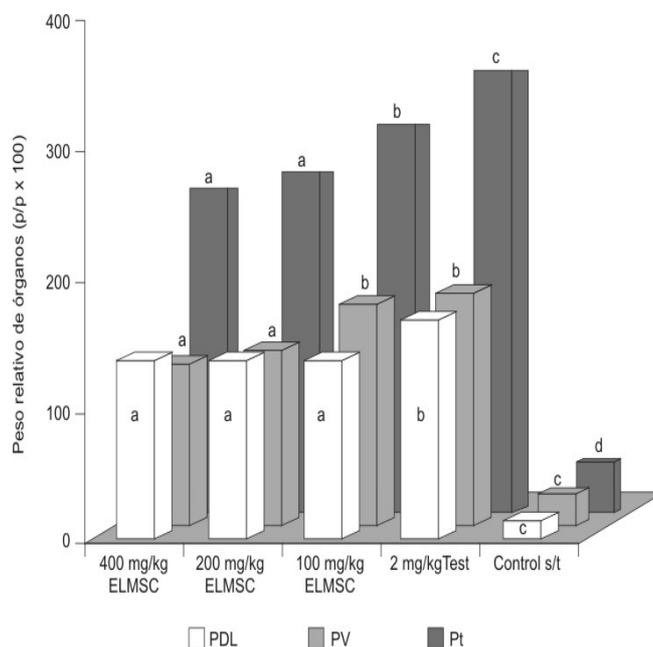
Los animales fueron tratados diariamente durante un período de 15 días al cabo del cual fueron pesados. Posteriormente, se realizó la eutanasia por dosis letal de pentobarbital sódico 40 mg/kg y se procedió a la extracción de las próstata, vesícula seminal y músculo elevador. Estos órganos fueron pesados en balanza analítica Sartorius con sensibilidad de  $\pm 0,0001$  g.

### Análisis Estadístico

Se calculó la media  $\pm$  desviación estándar de los pesos relativos de cada órgano para cada grupo. Los datos se procesaron mediante un análisis de varianza de clasificación simple (ANOVA), cuyas medidas ajustadas fueron comparadas mediante el Test de Rangos Múltiples de *Duncan*, considerándose diferencias significativas para  $p < 0,05$ .<sup>6</sup>

### Resultados

El ELMSC a las dosis de 400 y 200 mg/kg tuvo un efecto inhibitorio significativo sobre la acción de la testosterona, al disminuir el crecimiento de la próstata (dorso lateral, ventral y total) de los animales tratados con el extracto en relación con el grupo tratado solo con testosterona. Este efecto también se observó a la dosis de 100 mg/kg pero solamente para la próstata dorso lateral y total (figura 1).



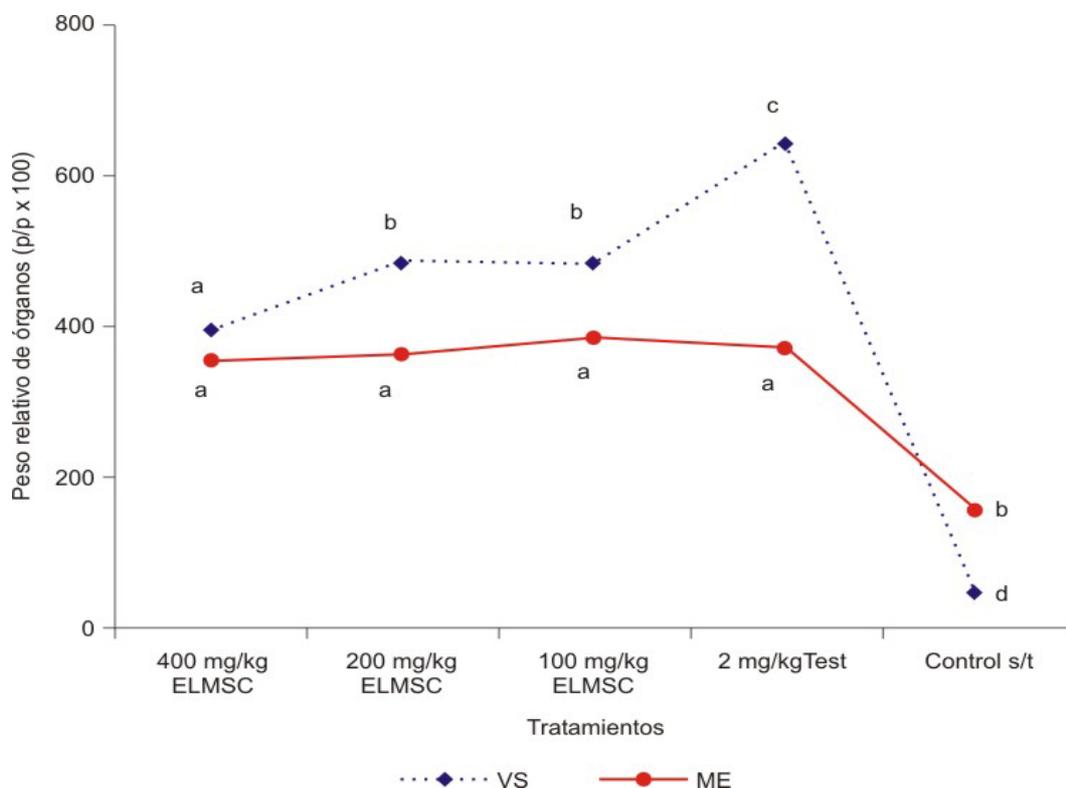
Letras desiguales difieren significativamente ( $p < 0,05$ ).

PDL: próstata dorsolateral, PV: próstata ventral, Pt: próstata total.

Fig. 1. Efecto del extracto lipofílico microencapsulado de semillas de *C. pepo* L. sobre el incremento de peso de próstatas inducido por la administración de testosterona.

No se encontró diferencia significativa del efecto del ELMSC sobre la próstata total y ventral entre las dosis de 200 y 400 mg /kg, tampoco de estas con la dosis de 100 mg sobre la próstata dorsal.

Como se muestra en la figura 2, el peso de la vesícula seminal aumentó en todos los grupos tratados con testosterona en relación con los animales controles, pero en los tratados con el ELMSC, este incremento fue significativamente menor al alcanzado con el grupo de animales tratado solo con testosterona, por lo que existen diferencias significativas entre la dosis de 400 mg/kg y el resto de las dosis.



Letras desiguales difieren significativamente ( $p < 0,05$ ).

VS: vesícula seminal, ME: músculo elevador.

Fig. 2. Efecto del extracto lipofílico microencapsulado de semillas de *C. pepo* L. sobre el incremento de peso de la vesícula seminal y músculo elevador inducido por la administración de testosterona.

El músculo elevador no mostró diferencias significativas entre los grupos de animales tratados con testosterona y los tratados también con el ELMSC. Todos los grupos difieren del grupo control sin administrar.

## Discusión

Se dice que un compuesto tiene actividad antiandrogénica cuando este es capaz de disminuir el efecto de la hiperplasia prostática, cáncer, y otras enfermedades andrógeno-dependientes.<sup>7</sup>

Se observó el efecto dosis dependiente del extracto lipofílico microencapsulado de semilla de *C. pepo* L. para cada uno de los valores de la próstata, dado por un menor efecto de la testosterona sobre el peso de ese órgano a medida que se incrementan las dosis de extracto administrado. Estos resultados coinciden con los reportados por otros autores con plantas como *Serenoa repens* L., *Urtica dioica* L., *Tribulus terrestris* L.<sup>2,8</sup>

El extracto lipofílico de *C. pepo* L. interfiere en la conversión de la testosterona en dihidrotestosterona inhibiendo la 5 alfa-reductasa. Es una fuente natural de vitamina A y del llamado complejo vitamínico E, de importancia en el desarrollo del sistema nervioso fetal. Su contenido en coenzima Q es importante en la activación de macrófagos, aportando un efecto inmunoestimulante no específico. La vitamina E ejerce una acción protectora sobre hormonas, enzimas, vitaminas y lípidos de la destrucción oxidativa, habiéndose demostrado su rol en inhibir el desarrollo del adenoma prostático.<sup>9</sup> La presencia de todos estos compuestos podría ser responsable de la actividad antiandrogénica detectada en este extracto para el ensayo realizado.

La hiperplasia benigna prostática suele conllevar a nefropatías obstructivas, descompensaciones de la vejiga, retenciones urinarias agudas, infecciones bacterianas recurrentes del tracto urinario o cálculos en la vejiga.<sup>10</sup> El ELMSC disminuyó de forma significativa el tamaño de la vesícula seminal para la mayor dosis de extracto lo que habla a favor de un mejoramiento en el drenaje del líquido prostático, dado por la relajación de la musculatura lisa así como por la disminución de los estados de hipercontractilidad simpática que ocasionan espasmos de los sistemas de conductos y canales intraglandulares. Además, la disminución del tamaño del músculo elevador pone de manifiesto el efecto anabólico de la testosterona.

La administración del ELMSC nos permitió sustentar científicamente la hipótesis que sugiere el uso tradicional de esta planta en el tratamiento de la hiperplasia benigna prostática.

Nuestros resultados nos permiten concluir que el extracto lipofílico microencapsulado de semillas de *C. pepo* L., a dosis mayores de 200 mg/kg de peso corporal, presenta actividad antiandrogénica al inhibir el tamaño de la próstata tras la administración de propionato de testosterona en el modelo de hiperplasia prostática en ratas.

## Summary

### **Evaluation of *Cucurbita pepo* L. lipophilic extract on androgen-induced prostatic hyperplasia**

Oil from pumpkin seeds has been widely used in the treatment of prostatic hyperplasia. In the present paper, the effect of lipophilic extract of *Cucurbita pepo* L seeds (ELMSC) was studied in an *in vivo* model of testosterone propionate -induced experimental prostatic hyperplasia during 15 days. It was found that ELMSC at doses of 400 and 200 mg/kg caused a significant decrease of prostatic growth. Our findings showed that doses of ELMSC over 200 mg/kg inhibits the testosterone-induced prostatic growth in the experimental model of prostatic hyperplasia in rats.

**Key words:** Experimental prostatic benign hyperplasia, *Cucurbita pepo* L

## Referencias bibliográficas

1. Shapiro E, Bechich MJ, Hartando V. The relative proportion of stromal and epithelial hyperplasia is related to the development of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 1992;147:1293-7.
2. Mitra SK, Sundaram R, Mohan AR, Gopumadhavan, Venkataranganna MV, Venkatesha U, et al. Protective effect of Prostane in experimental prostatic hyperplasia in rats. *Asian J Androl*. 1999;1:175-9.
3. García CR. La semilla de *Cucurbita pepo* L. en el tratamiento de la próstata. Nuevos enfoques: el tratamiento de la alopecia. En: Resúmenes II Congreso de Fitoterapia-XXIII Reunión de la AEMN-II Reunión de la SEFIT. 2004.
4. Bombardelli E, Morazzoni P. *Cucurbita pepo* L. *Fitoterapia*. 1997;68(4):291-301.
5. Younis YM, Ghirmay S, al-Shihry SS. African *Cucurbita pepo* L. properties of seed and variability in fatty acid composition of seed oil. *Phytochem*. 2000;54(1):71-5.
6. Sigarrosa A. *Biometría y Diseño Experimental*. La Habana : Editorial Pueblo y Educación;1985.
7. Cabeza M, Quiroz A, Bratoeff E, Heuze I, Ramirez E, Murillo E. Fungi test for evaluation of new antiandrogenic molecule. *Proc West Pharmacol Soc*. 2000;43:29-30.
8. Van Coppenolle F, Le Bourhis X, Carpentier F, Delaby G, Cousse H, Raynaud JP, et al. Pharmacological effects of the liposterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) on rat prostate hyperplasia induced by hyperprolactinemia: comparison with finasteride. *Prostate*. 2000;43:49-58.
9. Organización Panamericana de la Salud-Organización Mundial de la Salud. *Manual de Fitoterapia. Prevención y tratamiento natural de enfermedades prostáticas*. ESSALUD. Lima, Perú: OPS-OMS;2000.
10. Vaughan ED. Medical Management of Benign Prostatic Hyperplasia. Are Two Drugs Better Than One? *N Engl J Med*. 2003;349(25): 2449-51.

Recibido: 5 de septiembre de 2006. Aprobado: 15 de septiembre de 2006.  
Lic. *Addis Bellma Menéndez*. a Unidad de Ciencia y Técnica. Control Biológico.  
(CIDEM). 17 No. 6208 e/ 62 y 64 Playa, Ciudad de La Habana, Cuba. Teléfono.  
2095451/2022591 e-mail: [cinfa@infomed.sld.cu](mailto:cinfa@infomed.sld.cu) o [cidem@infomed.sld.cu](mailto:cidem@infomed.sld.cu)

<sup>1</sup>Licenciada en Biología. Aspirante a Investigador.

<sup>2</sup>Doctora en Ciencias Veterinarias. Investigador Auxiliar.

<sup>3</sup>Licenciada en Bioquímica Farmacéutica. Investigador Auxiliar.

<sup>4</sup>Ingeniero Químico. Investigador Agregado.

<sup>5</sup>Técnico en Farmacia.