

Actividad antagonista α -adrenérgica del aceite de semillas de *Cucurbita pepo* L. (calabaza) microencapsulado

Antagonist α -adrenergic activity of microencapsulated *Cucurbita pepo* L. (pumpkin) seed oil

Juana I. Tillán Capó^I, Addis Bellma Menéndez^{II}, Rosa Menéndez Castillo^{III}, Carmen Carrillo Domínguez^{IV}

^I Doctora en Ciencias Veterinarias. Licenciada en Bioquímica Farmacéutica. Investigadora Auxiliar. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM). Ciudad de La Habana, Cuba.

^{II} Licenciada en Ciencias Biológicas. Investigadora Aspirante. CIDEM. Ciudad de La Habana, Cuba.

^{III} Licenciada en Bioquímica Farmacéutica. Investigadora Auxiliar. CIDEM. Ciudad de La Habana, Cuba.

^{IV} Técnica en Farmacia. CIDEM. Ciudad de La Habana, Cuba.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: trabajos realizados en animales de experimentación administrados con aceite de semilla de *Cucurbita pepo* L. microencapsulado han demostrado su actividad antiandrogénica y antiinflamatoria, por lo cual ha sido recomendado su uso en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna. También se recomienda el uso de medicamentos antagonistas adrenérgicos.

OBJETIVO: evaluar la actividad antagonista α -adrenérgica del aceite de semilla de *C. pepo* microencapsulado obtenido en el centro.

MÉTODOS: se evaluaron concentraciones del aceite microencapsulado (0,3; 1 y 3 mg/mL) sobre el conducto deferente aislado de ratas, frente a concentraciones submáximas de noradrenalina, también se realizó la curva acumulativa de noradrenalina (10^{-8} a 10^{-5} M) en ausencia y en presencia de 1 mg/mL del aceite.

RESULTADOS: se pudo comprobar que el aceite microencapsulado inhibe la contracción inducida por la concentración submáxima de noradrenalina, así como la curva acumulativa de noradrenalina en presencia del aceite.

CONCLUSIONES: el aceite de semilla de *C. pepo* microencapsulado presentó efecto antagonista α -adrenérgico a las concentraciones ensayadas en el conducto deferente aislado de ratas.

Palabras clave: aceite, *Cucurbita pepo*, conducto deferente, antagonista adrenérgico.

ABSTRACT

INTRODUCTION: research works performed on experimental animals administered with microencapsulated *Cucurbita pepo* L. seed oil, have demonstrated the antiandrogenic and antiinflammatory activity of this product, so it has been recommended for the treatment of benign prostatic hyperplasia. The use of antagonist adrenergic drugs is also recommended.

OBJECTIVE: to evaluate the antagonist α -adrenergic activity of the microencapsulated *C. pepo* seed oil obtained in our center.

METHODS: microencapsulated oil concentrations (0.3; 1 y 3 mg/mL) were evaluated on isolated deferent duct in rats against sub-maximum noradrenaline concentrations (10^{-8} to 10^{-5} M), with and without 1 mg/mL of the microencapsulated oil.

RESULTS: microencapsulated *C. pepo* seed oil was proved to inhibit the contraction induced by the sub-maximum noradrenaline concentration, as well as the cumulative curve of noradrenalin when the oil was present.

CONCLUSIONS: microencapsulated *C. pepo* seed oil has antagonist α -adrenergic effect on tested concentrations in the isolated deferent duct of treated rats

Key words: oil, *Cucurbita pepo*, deferent duct, antagonist adrenergic.

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia benigna de próstata (HBP) es una tumoración no maligna de la glándula prostática cuya prevalencia aumenta progresivamente con la edad. Sus causas más corrientes son el envejecimiento y la presencia de andrógenos. El crecimiento de la próstata suele venir acompañado de síntomas obstructivos como micción vacilante o intermitente, también pueden presentarse síntomas irritativos como disuria, frecuencia urinaria y nocturia^{1,2} (aumento de la frecuencia urinaria nocturna).

Los medicamentos antagonistas α -adrenérgicos se han utilizado con mucho éxito en pacientes con síndrome prostático crónico, cualquiera que sea su origen o su variedad. Estos medicamentos ayudan a mejorar el "drenaje interno" de la glándula prostática, al ocasionar una relajación del componente estroma- musculatura lisa de la próstata.³

Los agentes fitofarmacéuticos se han utilizado durante mucho tiempo en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna sintomática. Los más ampliamente usados son los extractos de *Serenoa repens* (W. Bartram) Small, de la droga *Radix urticae* (*Urtica dioica* L. o *U. urens* L.), semillas de *Curcubita pepo* L. y diferentes fitosteroles.⁴

El aceite de semilla de *C. pepo* contiene de 35 a 54 % de ácidos grasos insaturados: fundamentalmente compuestos por ácido linoleico, oleico, esteárico y palmítico, fitosteroles, tocoferoles,^{5,6} y ha sido utilizado ampliamente en el tratamiento de la HPB por sus propiedades antiandrogénicas,⁷ antiinflamatorias y diuréticas reportadas.⁸ Trabajos realizados en animales de experimentación con el aceite de semilla de calabaza microencapsulado han demostrado su actividad antiandrogénica y antiinflamatoria.⁸⁻¹⁰ De aquí, el interés de los autores de este trabajo en conocer si el aceite de semilla de calabaza microencapsulado posee actividad antagonista α -adrenérgica.

MÉTODOS

Las semillas del fruto de *Cucurbita pepo* L. fueron colectadas en la Estación Experimental de Plantas Medicinales "Dr. Juan Tomás Roig", perteneciente al Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos, ubicada en San Antonio de los Baños, provincia Habana. El espécimen vegetal fue depositado en el herbario de la propia estación, registrado con el número ROIG-4744.

Las semillas de *C. pepo* fueron secadas en estufa con recirculación de aire a 40 °C y molinadas para realizar la extracción por reflujo con etanol 96 %, durante 1 h, después refrescar y filtrar. El contenido residual fue lavado con etanol, el cual fue adicionado al filtrado etanólico anterior y concentrado hasta la eliminación total del alcohol en el extracto. Al residuo aceitoso se le realizó una extracción con hexano, después fue filtrado con sulfato de sodio anhidro y lavado de nuevo para finalmente eliminar el solvente hasta obtener un líquido denso oleoso (aceite), el cual fue sometido a un proceso de microencapsulación a partir de una solución a 37 % de maltodextrina DE₁₀ y goma arábiga calentada a 40 °C. La emulsión homogénea obtenida fue secada en un equipo de aspersión y calor marca Buche B-191, y se obtuvo un producto con un contenido de 170 mg de aceite por cada gramo del extracto lipofílico microencapsulado.

Se emplearon ampollitas de noradrenalina fabricadas por QUIMEFA, Cuba.

Las concentraciones de ensayos están referidas a la cantidad real de aceite en la mezcla sólida, disuelta en agua destilada.

Animales

Para el estudio se utilizaron ratas Wistar machos con peso corporal (pc) entre 300 y 350 g procedente de la UCTB de Control Biológico del Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM).

Procedimiento: los animales fueron sacrificados con una sobredosis de pentobarbital sódico para la disección de los conductos deferentes; una vez extraídos fueron sometidos a remoción de tejidos extraños y lavados con solución nutritiva. Una porción de 2 cm fue suspendida en solución Tyrode modificada, contenida en un baño de órgano aislado burbujeada con una mezcla de 95 % de O₂ y 5 % de CO₂, a una temperatura constante de 32 °C; después de un periodo de 30 min de estabilización del órgano en el baño, se procedió a la inducción de las contracciones con noradrenalina a las concentraciones desde 10⁻⁵ hasta 10⁻⁸ M, para

determinar la concentración submáxima del agonista. Las contracciones del tejido fueron registradas usando un transductor isotónico con una tensión de 0,5 g, acoplado a un polígrafo de 8 canales Nihon Kodhen.

El aceite de *C. pepo* se evaluó a las concentraciones de 0,3, 1 y 3 mg/mL, frente a la concentración submáxima de noradrenalina 10^{-5} M (evaluada anteriormente) y se determinó el porcentaje de inhibición de la contracción submáxima inducida por noradrenalina. También se realizó la curva concentración efecto de noradrenalina (10^{-5} a 10^{-8} M), en ausencia y en presencia de 1 mg/mL de aceite microencapsulado.

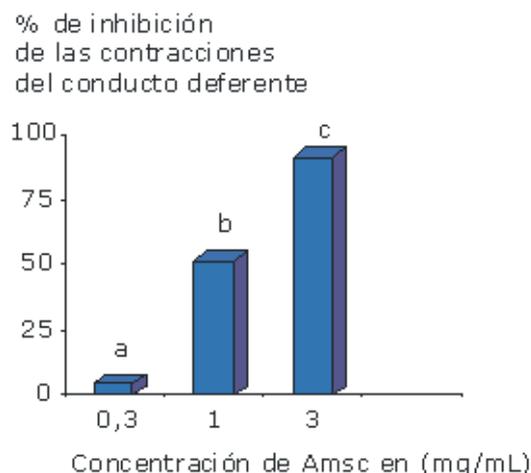
Para descartar el posible efecto de microencapsulación sobre las contracciones del conducto deferente aislado de ratas, se evaluó una cantidad equivalente a la contenida en la máxima concentración de aceite ensayada frente a la concentración submáxima de noradrenalina.

Estadística

Se realizó el cálculo de las medias (n= 5) y la desviación estándar, así como un análisis de las diferencias de medias mediante un ANOVA y la aplicación de la prueba de Duncan.¹¹

RESULTADOS

En la [figura 1](#) se observa el efecto dosis dependiente del antagonismo α -adrenérgico del aceite microencapsulado, dado por el porcentaje de inhibición de las contracciones del conducto deferente inducidas con la concentración submáxima de noradrenalina (10^{-5}). La concentración de 3 mg/mL de aceite microencapsulado de *C. pepo* en el baño de órgano aislado provocó 91,25 % de inhibición de la contracción y la concentración de 1 mg/mL inhibió 52,0 % (n= 5) muy próximo a 50 % de la contracción del órgano.



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

Fig. 1. Acción antagonista α -adrenérgica de diferentes dosis de aceite microencapsulado de *C. pepo* (Amsc) Porcentaje de inhibición de las contracciones del conducto deferente (CD) de rata inducida por la dosis submáxima de noradrenalina (10^{-5} M).

Se pudo comprobar que las sustancias de microencapsulación no afectaron las contracciones del órgano aislado inducidas por la concentración submáxima de noradrenalina y no interfieren en nuestros resultados.

La curva concentración-efecto de noradrenalina sola y en presencia de concentración de 1 mg/mL de aceite microencapsulado se observa en la [figura 2](#); se muestra el porcentaje de inhibición de las contracciones producidas por las concentraciones acumulativas de noradrenalina sola en el baño de órgano aislado y con la presencia del aceite de la semilla de *C. pepo*. Existe un desplazamiento de la curva hacia la derecha con un aumento de la concentración inhibitoria media de noradrenalina ($2,5 \times 10^{-7}$ a $7,5 \times 10^{-6}$), para provocar 50 % de la contracción del conducto deferente en presencia de 1 mg/mL del aceite en el baño de órgano aislado.

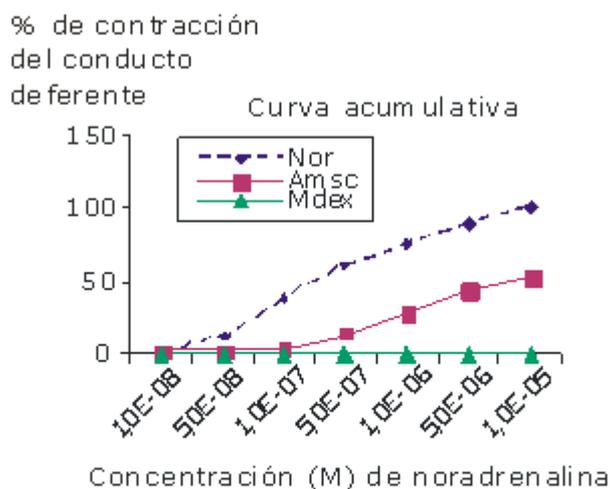


Fig. 2. Curva acumulativa de noradrenalina (Nor) en conducto deferente de rata con ausencia y presencia de 1 mg/mL de aceite microencapsulado de semilla de *C. pepo* (Am sc) en el baño de órgano aislado. Placebo maltodextrina (Mdex).

DISCUSIÓN

Los medicamentos antagonistas α -adrenérgicos como la tamsulozina, terazosina, doxazosina, prazosina, alfuzosina, empleados normalmente en la terapia hipertensiva, han sido introducidos en los tratamientos de la hiperplasia prostática benigna (HPB) con resultados satisfactorios, dado por la relajación de la musculatura lisa del estroma prostático (50 % de su constitución), especialmente si hay síntomas irritativos, como el tenesmo vesical, chorro urinario débil, micciones frecuentes, sensación de no poder orinar a satisfacción.

Los resultados del presente trabajo demuestran un efecto antagonista α -adrenérgico del aceite microencapsulado de semilla de *C. pepo*; esto permite mejorar el drenaje del líquido prostático, dado por la relajación de la musculatura lisa, y disminuyen las micciones frecuentes provocadas por la retención urinaria, síntoma de gran molestia en la hiperplasia prostática benigna.

La actividad diurética es una de las acciones farmacológicas de la semilla de calabaza que aparece reportada en el *Vademecum de Plantas Medicinales*,⁹ el efecto antagónico α -adrenérgico del aceite de semilla de *C. pepo* demostrado en el presente trabajo pudiera contribuir en esta actividad, al disminuir los estados de hipercontractilidad simpática que ocasionan espasmos de los sistemas de conductos y canales intraglandulares,^{4,5} así como mejorar la micción en los pacientes con HPB.

Extractos de semillas de *C. pepo* son ampliamente utilizados en el tratamiento de la HPB sintomática, su efecto se atribuye a la acción inhibitoria de la 5 alfa reductasa.¹³ Los resultados del presente trabajo también justifican los efectos beneficiosos de los extractos de semillas de *C. pepo* en el tratamiento de la HPB, al provocar una relajación de la musculatura lisa dado por su acción antagonista α -adrenérgica.

El aceite de semilla de *C. pepo* microencapsulado presenta actividad antagonista α -adrenérgica en el modelo de órgano aislado de conducto deferente de rata, a las concentraciones de 1 y 3 mg/mL en el baño de órgano aislado.

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. Bracher F. Phytotherapy of benign prostatic hyperplasia. *Urologe A.* 1997;36(1):10-7.
3. Vela Navarrete R, Gabriel R, Barajas R, Ausín I. Hipertrofia benigna de próstata: revisión de la eficacia, tolerancia e impacto en la calidad de vida del tratamiento prolongado con Alfuzosina. *Actas Urológicas Españolas.* 2000;24(2): 120-30.
4. Odenthal KP. Phytotherapy of benign prostatic hyperplasia (BPH) with *Cucurbita*, *Hypoxis*, *Pygeum*, *Urtica* and *Sabal serrulata* (*Serenoa repens*). *Phytotherapy Research.* 1996;10(Suppl.1): S141-S143.
5. Bézanger-Beauquesne L, Pinkas M, Torck M. Les Plantes dans la Therapeutique Moderne. 2^a ed. Paris: Maloine ; 1986. p. 176-7.
6. Younis YM, Ghirmay S, Al-Shihry SS. African *Cucurbita pepo* L.: properties of seed and variability in fatty acid composition of seed oil. *Phytochemistry.* 2000;54(1): 71-5.
7. Menéndez Castillo R, Enríquez Ramírez L, Chalala M. Caracterización fitoquímica preliminar de *Cucurbita pepo* L. cultivada en Cuba. *Rev Cubana Plant Med [serie en Internet].* 2006 [citado 29 Abr 2009]; 11(3-4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962006000300009&lng=es&nrm=iso ISSN 1028-4796.
8. Gossell-Williams M, Davis A, O'Connor N. Inhibition of testosterone-induced hyperplasia of the prostate of sprague-dawley rats by pumpkin seed oil. *J Med Food.* 2006;9(2):284-6.
9. Fitoterapia. *Vademecum de Prescripciones.* 3^a ed. Barcelona, España; 1998. p. 124.
10. Nuñez FY, Tillán CJ, Agüero FS, López HO. Efecto del aceite de semilla de *Cucurbita pepo* L. microencapsulado sobre diferentes modelos de inflamación aguda. *Lat Am J Pharm.* 2009 (en prensa).
11. Bellma Menéndez A, Tillán Capó J, Menéndez Castillo RA, López González O, Carrillo Domínguez C, González Sanabria ML. Evaluación del extracto lipofílico de *Cucurbita pepo* L. sobre la hiperplasia prostática inducida por andrógenos. *Rev Cubana Plant Med [serie en Internet].* 2006[citado 25 Mar 2009]; 11(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962006000200006&lng=es&nrm=iso

12. Duncan DB. A significance test for differences between ranked treatments in an analysis of variance. *Virginia J Sci.* 1951; 2: 171-89.

13. Koch E. Extractos de los frutos de *Sabal serrulata* y de las raíces de *Urtica dioica*: Alternativas viables para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna y los síntomas urinarios asociados. En: Lozoya X, Gómez E, editors. El manejo de los fitofármacos en el nuevo milenio. México: Simposio IMSS-Farmasa Achwabe; 2000. p. 45-66.

Recibido: 9 de junio de 2009.

Aprobado: 10 de agosto de 2009.

Lic. *Juana I. Tillán Capó*. Centro de Investigaciones y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM). Ave 26 No. 1605 entre Puentes Grandes y Ave. Boyeros. Ciudad de La Habana, Cuba. Correos electrónicos: juanatic@infomed.sld.cu; Juana@cidem.sld.cu