

# Extracto Especial de Semillas de Calabaza EFLA®940

Eficacia y modo de acción en Incontinencia Urinaria

LAMBERTS®

El Rango Profesional

## **Extracto de Semillas de Calabaza EFLA<sup>®</sup> 940 y desequilibrios hormonales**

En el campo de la fitoterapia, la aplicación más conocida de las semillas de calabaza es su uso en problemas de hiperplasia benigna de próstata (HBP) en los estadios I y II, para mejorar los problemas de micción y de vejiga irritada que se suelen producir en esos casos.

Sin embargo, nuevas investigaciones están apuntando hacia otras utilidades interesantes como el tratamiento de incontinencia urinaria por estrés en mujeres postmenopáusicas.

### **¿Qué es EFLA<sup>®</sup> 940?**

Es un extracto especial de semillas de calabaza (*Cucurbita pepo*) libre de grasas, por lo que sólo aporta sustancias hidrofílicas. Esto hace que los compuestos activos estén más concentrados que en la semilla entera, ya que se encuentran en la fracción libre de grasas, y además sean más estables, ya que se evita que el producto se enrancie por oxidación de las grasas.

Dentro de los compuestos activos que aporta EFLA<sup>®</sup> 940 se encuentran los lignanos (fitoestrógenos) y otra sustancia o grupos de sustancias con una posible similitud estructural y funcional con la testosterona, pero que aún no se han identificado.

### **Incontinencia Urinaria Femenina y Desórdenes Hormonales**

Los bajos niveles tanto de estrógenos como de testosterona que se dan en mujeres postmenopáusicas pueden provocar un debilitamiento del suelo pélvico y del esfínter uretral, provocando **incontinencia urinaria por estrés**, aumentando su incidencia progresivamente con la edad.

Este tipo de incontinencia se caracteriza por pérdidas de orina al realizar cualquier actividad que incremente la presión abdominal (reír, toser, estornudar, levantar pesos,...), ya que la musculatura de estas estructuras está tan debilitada que cede ante esas presiones.

Muchas veces, la incontinencia por estrés se presenta conjuntamente en mujeres con **incontinencia de urgencia** (pérdida de orina con deseo urgente por orinar y contracciones involuntarias de la vejiga). Esta combinación de tipos distintos de incontinencia se suele denominar incontinencia mixta.

Se sabe que los andrógenos se unen a receptores presentes en diferentes tejidos y que esta unión andrógeno-receptor activa diferentes respuestas celulares. Estos receptores de andrógenos se encuentran en niveles elevados en órganos sexuales masculinos, pero también están presentes en músculos y órganos reproductivos femeninos. Se ha observado que los músculos del suelo pélvico y del tracto urinario inferior, particularmente levator ani y esfínter uretral, contienen una gran cantidad de receptores de andrógenos. El extracto EFLA<sup>®</sup> 940 actuaría sobre ellos mediante 2 acciones:

1. La **aromatasa** es la enzima que convierte la testosterona (andrógeno) en estradiol (estrógeno) en mujeres. EFLA<sup>®</sup> 940 es capaz de inhibir esta enzima, lo que ayuda a conservar unos niveles más elevados de testosterona que ayudan a fortalecer los músculos pélvicos y el esfínter uretral, debido a su efecto anabólico (estimula la síntesis muscular).

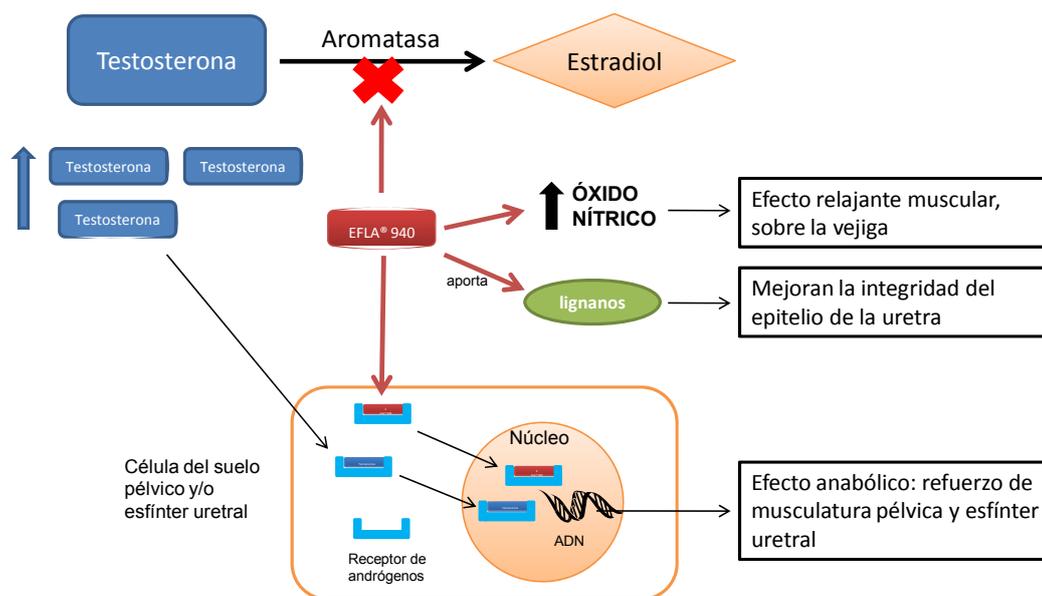
2. EFLA<sup>®</sup> 940 tiene también afinidad por el **receptor de andrógenos**, por lo que al poderse unir a él, desencadena respuestas fisiológicas típicas de andrógenos, entre ellas su función anabólica.

Además, la falta de estrógenos típica de la postmenopausia provoca atrofia del epitelio uretral, lo que contribuye a la pérdida de control de la función urinaria. EFLA<sup>®</sup> 940 aporta lignanos (fitoestrógenos), capaces de reemplazar en parte la función estrogénica, mejorando con ello la integridad de la mucosa uretral.

### Otro posible mecanismo de acción adicional

Un nuevo estudio sugiere que EFLA<sup>®</sup> 940 también podría activar la ruta arginina/óxido nítrico (ON), incrementando la producción del relajante muscular ON. Esto indicaría que las propiedades beneficiosas del producto estarían mediadas por 2 rutas distintas. Una sería la **variación de los niveles hormonales** comentada anteriormente, que provocaría efectos anabólicos de **refuerzo de la musculatura** y **mejora de la integridad de la uretra**, y la otra sería un **efecto relajante muscular** directo debido al ON que disminuiría la frecuencia de micción por parte de la vejiga.

## EFLA<sup>®</sup> 940 EN INCONTINENCIA POR ESTRÉS EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS



### Hiperplasia Benigna de Próstata (HBP) e Incontinencia Urinaria por Rebosamiento

La HPB se caracteriza por un incremento del tamaño de la próstata en hombres de mediana edad o mayores. Los afectados tienen un incremento de la actividad de la enzima 5- $\alpha$ -reductasa, que cataliza el paso de testosterona a dihidrotestosterona (DHT), un andrógeno más potente que estimula en mayor medida el crecimiento de las células de la próstata. Uno de los problemas habituales en casos de HBP es la incontinencia por rebosamiento, en

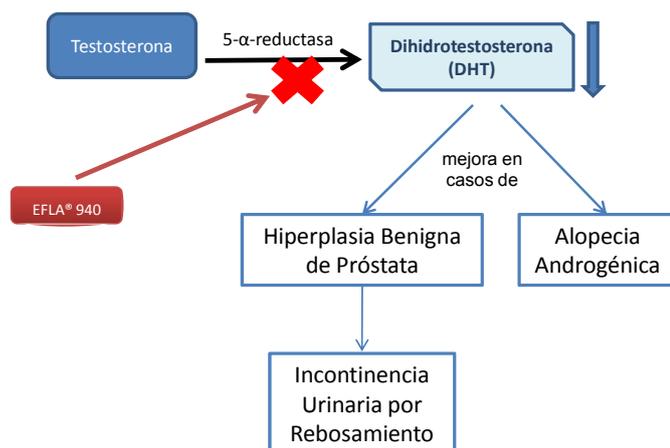
la que el crecimiento de la próstata constriñe la uretra, provocando un goteo constante de orina y un vaciado incompleto de la vejiga.

Se ha visto que EFLA<sup>®</sup> 940 es capaz de inhibir la 5- $\alpha$ -reductasa, con lo que ayuda a disminuir estos niveles alterados de DHT y con ello alivia los síntomas en casos de HBP en estadios I y II, incluyendo la Incontinencia Urinaria por Rebosamiento.

### **Alopecia Androgénica**

Es un tipo común de alopecia que se da tanto en hombres como en mujeres que se caracteriza por una disminución progresiva del tamaño de los cabellos hasta que el folículo deja de ser funcional. Se ha observado la presencia de 5- $\alpha$ -reductasa en el cuero cabelludo y se ha asociado este tipo de alopecia a un incremento de DHT en los folículos capilares. Por tanto, cualquier sustancia que como EFLA<sup>®</sup> 940, inhiba la enzima 5- $\alpha$ -reductasa y disminuya los niveles de DHT en el cuero cabelludo será efectiva en el tratamiento de este desorden.

## **EFLA<sup>®</sup> 940 EN INCONTINENCIA POR REBOSAMIENTO EN HBP y EN ALOPECIA ANDROGÉNICA**



### **Indicaciones Principales**

- .Incontinencia Urinaria por Estrés
- .Incontinencia Urinaria por Rebosamiento
- .Hiperplasia Benigna de Próstata (HPB)
- .Caída de cabello Androgénica

### **Dosis recomendadas**

La dosis recomendada es de 500mg de EFLA<sup>®</sup> 940 al día.

## **Seguridad**

Según los ensayos realizados, EFLA<sup>®</sup> 940 no produce efectos estrogénicos que pudieran inducir proliferación celular indeseable. No se conoce ningún efecto secundario ni contraindicación.

## **Bibliografía**

.Mold J.W.: Pharmacotherapy of urinary incontinence, Am Fam Physician 1996; 54 (2): 673-80, 683-5.

.Hata, K et al. (2005). Effects of Pumpkin Seed Extract on urinary bladder function in anesthetized rats. Medical Science and Pharmaceutical Science 54(3): 339-345

.Terado T., Sogabe H.: Open Clinical Study of Effects of Pumpkin Seed Extract/Soybean Germ Extract Mixture, Jpn J Med Pharm Sci, 2001; 6 (5): 727-37

.Yanagisawa, Ei et al (2003). Study of Effectiveness of Mixed Processed Food Containing Cucurbita Pepo Seed Extract and Soybean Seed Extract on Stress Urinary Incontinence in Women. Japanese Journal of Medicine and Pharmaceutical Science 14, No. 3: 313-322

.Ihle C., Radvanyi F., Gil Diez de Medina S., Ouafik L.H., Gerard H., Chopin D., Raynaud J.P., Martin P.M.: Differences in steroid 5-alpha-reductase iso-enzymes expression between normal and pathological human prostate tissue, J Steroid Biochem Mol Biol 1999; 68 (5-6): 189-95.

.Elia G. et al. (1993). Estrogen effects on the urethra: beneficial effects in women with genuine stress incontinence. Obstet Gynecol Surv 48 (7): 509-517

.Keller ET, et al. (1996). The androgen receptor: a mediator of diverse responses. Front Biosci. 1; 1:d59-71

.Ho MH, et al. Anabolic effects of androgens on muscles of female pelvic floor and lower urinary tract. Curr Opin Obstet Gynecol. 2004 Oct; 16 (5): 405-9

. Copas P, et al. Estrogen, progesterone, and androgen receptor expression in levator ani muscle and fascia. J Womens Health Gend Based Med. 2001;10(8): 785-95

# **Extracto Especial de Semillas de Calabaza**

## **EFLA® 940:**

Nuevos estudios *in vitro* sobre la eficacia y el modo de acción en desórdenes de incontinencia urinaria

### **INTRODUCCIÓN**

En la fitoterapia moderna, las semillas de calabaza se recomiendan principalmente para el tratamiento de problemas de micción y vejiga irritada en hombres con hiperplasia benigna de próstata (BHP) en los estadios I y II [1,2]. Un posible uso adicional podría ser interesante: el tratamiento de desórdenes de incontinencia que afectan principalmente a las mujeres durante la postmenopausia a la vez que en incontinencia por rebosamiento en casos de BPH.

La incontinencia urinaria, cualquier afección con pérdida involuntaria de orina, se clasifica en incontinencia por urgencia, por estrés o por rebosamiento. En el caso de la incontinencia por estrés, hay una pérdida de orina durante una actividad física que incrementa la presión abdominal (ej. toser, estornudar, reír). En la de urgencia, hay una pérdida de orina con una necesidad urgente de evacuar y con contracciones involuntarias de la vejiga (también llamada inestabilidad del detrusor). En la de rebosamiento hay un goteo constante de orina; la vejiga nunca se vacía completamente.

La incontinencia por estrés y por urgencia con frecuencia se presentan conjuntamente en mujeres. Esta combinación a veces se denomina como “incontinencia mixta”. La incontinencia urinaria por estrés se observa predominantemente en mujeres postmenopáusicas, con una frecuencia que incrementa progresivamente con la edad, mientras que la incontinencia urinaria por rebosamiento se da principalmente en hombres con BPH [3].

Según los conocimientos actuales, los desequilibrios hormonales son una causa concomitante de BPH en hombres de edad avanzada y de la incontinencia por rebosamiento resultante, a la vez que del debilitamiento del suelo pélvico y de la musculatura del esfínter en mujeres postmenopáusicas y de la incontinencia urinaria por estrés asociada.

El extracto especial de semillas de calabaza EFLA® 940 se ha puesto a prueba en el tratamiento de desórdenes urinarios asociados con desequilibrios hormonales, según demuestran estudios pre-clínicos *in vivo* [4,5,6] y estudios clínicos [7,8,9].

En la búsqueda del modo de acción y de los principios activos del extracto de semillas de calabaza para el tratamiento de las formas de incontinencia hormonodependientes anteriormente mencionadas, hemos llevado a cabo varios experimentos *in vitro* con nuestro extracto especial libre de lípidos EFLA® 940. Los resultados obtenidos sugieren, por una parte, que la inhibición observada de estas enzimas por parte de los compuestos polares de las semillas de calabaza podría conducir a equilibrar los desequilibrios hormonales y, por otra parte, que las sustancias hidrofílicas del extracto de semillas de calabaza podrían estar relacionadas en su actividad.

A continuación presentamos los estudios *in vitro* más recientes y discutimos la relevancia de los resultados obtenidos, intentando clarificar el modo de acción del extracto especial de semillas de calabaza EFLA® 940.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### Sistema de testaje de 5- $\alpha$ -reductasa

Se ha testado la inhibición de 5- $\alpha$ -reductasa en homogenados de células de riñón embrionarias humanas transformadas (HEK293) que expresaban la enzima 5- $\alpha$ -reductasa. El extracto especial de semillas de calabaza EFLA<sup>®</sup> 940 fue incubado concomitantemente a las diferentes concentraciones de 0, 30, 100 y 300 $\mu$ g/ml. Como sustrato se utilizaron, <sup>3</sup>H-testosterona radiomarcada y NADPH. Los metabolitos, testosterona y dihidrotestosterona (DHT), se separaron utilizando cromatografía en capa fina (TLC) y se cuantificaron mediante un contador de escintilación líquida. Los valores de inhibición relacionados con la dosis fueron expresados como el porcentaje de DHT convertida a partir de <sup>3</sup>H-testosterona.

### Sistema de testaje de aromatasa

Se ha testado la inhibición de aromatasa por medio de un estudio radiométrico de <sup>3</sup>H<sub>2</sub>O con el enzima aromatasa aislado de CYP19 utilizando <sup>3</sup>H-androstenediona radiomarcada como sustrato. El experimento se basa en la teoría ampliamente establecida de que la liberación de <sup>3</sup>H de la <sup>3</sup>H-androstenediona en <sup>3</sup>H<sub>2</sub>O es proporcional a la cantidad de estrógeno formado. La degradación metabólica de androstenediona a estrona, catalizada por la aromatasa, se calculó después de incubación con el extracto basándose en la liberación de agua tritiada (<sup>3</sup>H<sub>2</sub>O) con la ayuda de un espectrofotómetro de escintilación líquida. Se aplicaron diferentes concentraciones de EFLA<sup>®</sup> 940: 30, 100, 300, 600 y 1.000 $\mu$ g/ml. Los valores de inhibición relacionados con la dosis se expresaron como un porcentaje de los valores control (control con disolvente únicamente).

### Ensayo de unión a receptor de andrógenos

Para determinar la capacidad de unión de EFLA<sup>®</sup> 940 al receptor de andrógenos (AR), se utilizó un ensayo de unión a radioligando con un receptor recombinante. La afinidad *in vitro* del extracto se midió determinando con que efectividad éste desplazaba un andrógeno radiomarcado de referencia, <sup>3</sup>H-Metiltrienolona, del receptor de andrógenos. La metiltrienolona se une con alta afinidad a los AR y el grado en que puede ser desplazada de los AR se utiliza como el ensayo estándar para medir la afinidad de cualquier ligando a receptores de andrógenos. La IC<sub>50</sub> del extracto es la concentración calculada que inhibe la unión del andrógeno radiomarcado de referencia al AR en un 50%, y se determina por incubación simultánea del AR con una cantidad saturante del andrógeno radiomarcado y un abanico de concentraciones de la sustancia a testar (10, 30 y 100 $\mu$ g/ml) o el andrógeno de referencia sin marcar, para determinar la unión no específica. La cantidad de radiomarcaje unida al receptor se mide utilizando un contador de escintilación líquida.

### Ensayo de proliferación de células de uretra

Para evaluar el efecto de EFLA<sup>®</sup> 940 sobre la viabilidad celular, se realizó un ensayo de proliferación celular con células humanas de carcinoma transicional de uretra Hs769.T. La proliferación se midió basándose en la actividad deshidrogenasa mitocondrial de células metabólicamente activas: el reactivo de proliferación celular WST-1 se reduce por las células viables para producir una sal de formazán, que puede ser cuantificada espectrofotométricamente. La absorbancia se correlaciona directamente con el número de células viables. La proliferación celular se calculó respecto a los controles sin tratar. La

proliferación celular se midió después de 5 días de incubación con diferentes concentraciones de extracto (10, 30, 100µg/ml) y se comparó con la de las células sin tratar (control con disolvente). Adicionalmente, se evaluó la proliferación celular dependiente de estrógenos tras la incubación de células con β-estradiol-17-acetato.

Además, antes de las medidas de proliferación, las células fueron analizadas microscópicamente y fotografiadas.

## RESULTADOS

### Inhibición de 5-α-reductasa

La 5-α-reductasa humana cataliza el último paso en la biosíntesis de andrógenos, concretamente la reducción de la testosterona en dihidrotestosterona (DHT), un andrógeno más potente. En hombres mayores afectados por BPH la proporción testosterona-andrógenos está patológicamente modificada, probablemente como resultado de una producción excesiva de 5-α-reductasa [10]. La enzima es por lo tanto considerada una diana importante para fármacos en casos de enfermedades relacionadas con andrógenos como la hiperplasia benigna de próstata.

La inhibición de la 5-α-reductasa por EFLA<sup>®</sup> 940 provocó una reducción dosis-dependiente de la actividad enzimática (Figura 1). La gráfica determinó un valor de la IC<sub>50</sub> resultante de 200µg/ml.

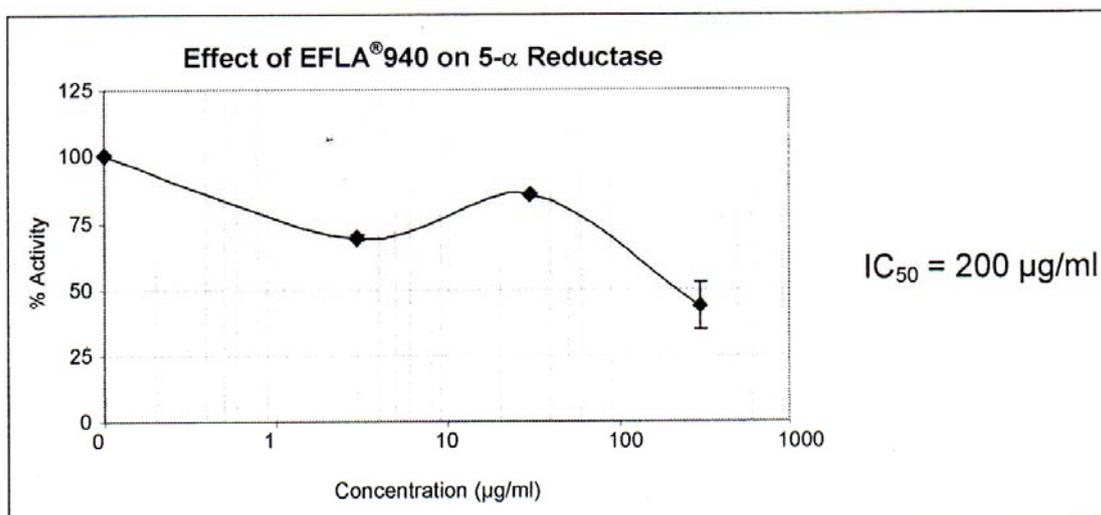


Fig. 1: Inhibición de la actividad 5-α-reductasa bajo la influencia de EFLA<sup>®</sup> 940 (n=2)

### Inhibición de aromatasa

La aromatasa convierte la testosterona en estradiol en mujeres. Una disminución de esta conversión ayuda a mantener niveles saludables de testosterona, ayudando al fortalecimiento de los músculos pélvicos y de la función de la vejiga en mujeres afectadas por incontinencia urinaria por estrés, debido a su esperado efecto anabólico.

En nuestro experimento, EFLA<sup>®</sup> 940 inhibió la actividad de la enzima aromatasa *in vitro* con un valor de IC<sub>50</sub> de 400µg/ml (Figura 2).

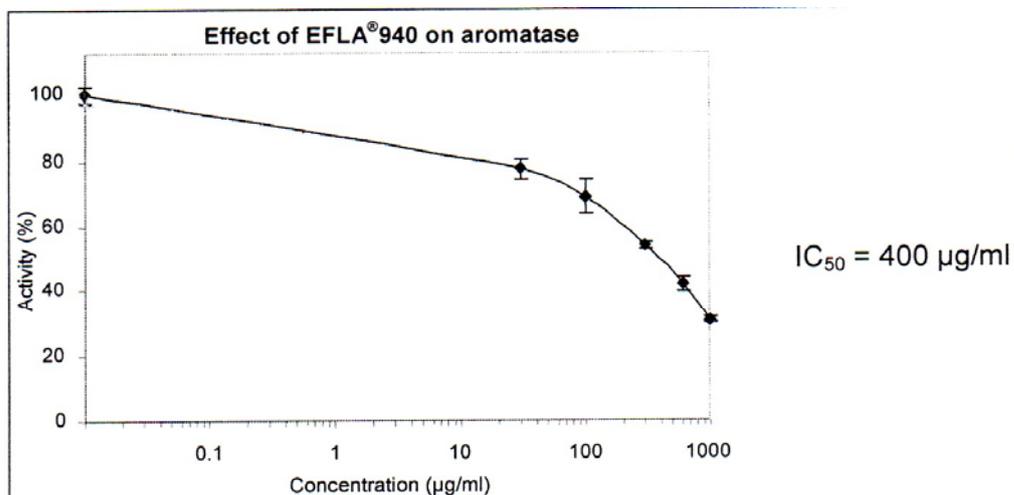


Fig. 2: Inhibición de la actividad aromatasa bajo la influencia de EFLA<sup>®</sup> 940 (n=2)

### Afinidad de unión a receptor de andrógenos

El receptor de andrógenos es un receptor nuclear activado por ligando que media en las respuestas fisiológicas a andrógenos, incluyendo su función anabólica. Los resultados de nuestro ensayo de unión mostraron que EFLA<sup>®</sup> 940, tenía afinidad por el receptor de andrógenos, cuantificando su fuerza de unión con un valor de IC<sub>50</sub> de 90µg/ml (Figura 3).

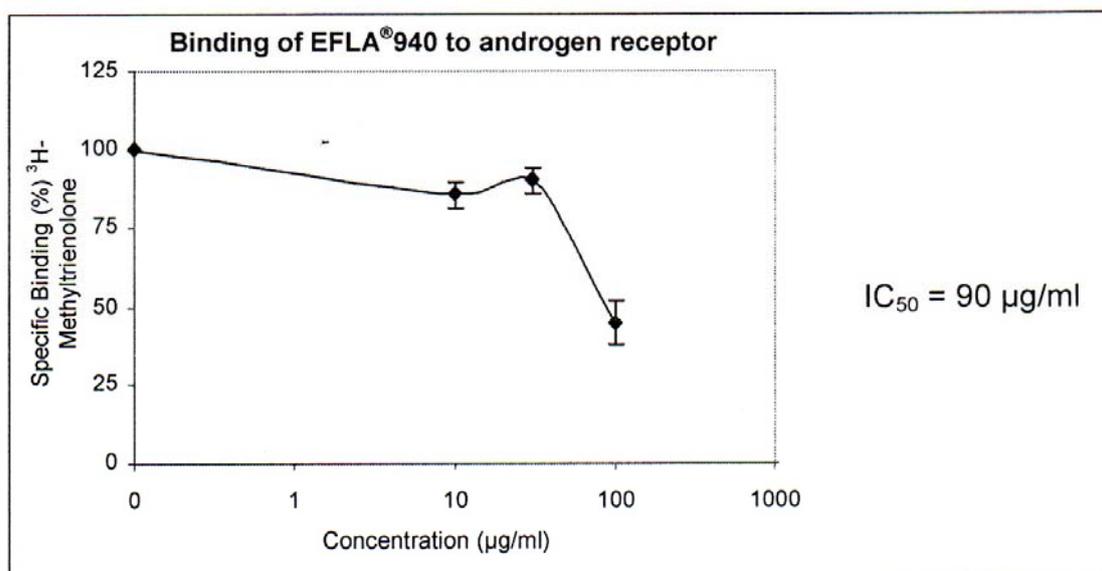


Fig. 3: Afinidad de unión a receptor de andrógenos recombinante de EFLA<sup>®</sup> 940 (n=3)

## Seguridad (Efectos sobre células de uretra)

Al intentar caracterizar el modo de acción de EFLA<sup>®</sup> 940, nos pareció absolutamente justificado examinar el efecto del extracto en células del epitelio uretral, una estructura esencial para la funcionalidad de tracto urinario inferior y para los mecanismos de continencia. Mientras que la sensibilidad a estrógenos de las células del epitelio vaginal, que son inducidas a proliferarse cuando se estimulan con estradiol, es notoria, la sensibilidad de las células uretrales a influencias hormonales es desconocida, aunque se ha documentado que la densidad a receptores de estrógeno en la mucosa uretral femenina es comparable con la de la mucosa vaginal [11].

Para excluir posibles efectos estrogénicos que pudieran inducir a una indeseable proliferación celular, hemos realizado un ensayo de proliferación celular con una línea celular de epitelio de uretra, la línea celular de carcinoma transicional de uretra HS769.

Los resultados del ensayo de proliferación mostraron que EFLA<sup>®</sup> 940 no induce la proliferación de células de uretra (Figura 5). Incluso después de un largo período de incubación con el extracto, las células analizadas con el microscopio estaban sanas, con buen aspecto y no presentaron cambios morfológicos (figura 6).

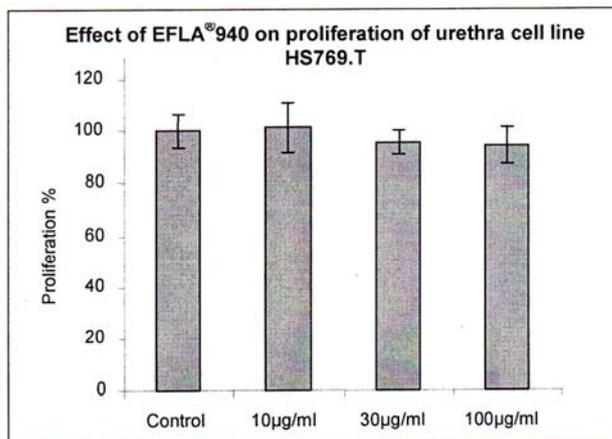


Fig. 5: Proliferación de células HS769.T bajo tratamiento con EFLA<sup>®</sup> 940. Control: disolvente (etanol 1%)



Fig. 6: Ilustración fotográfica de células HS769.T bajo tratamiento con EFLA<sup>®</sup> 940. La flecha indica la típica forma fusiforme de las células HS769.T

Los resultados también mostraron que las células de carcinoma de uretra no eran inducidas a proliferar bajo incubación con estradiol (no mostrado).

## DISCUSIÓN

Estudios farmacológicos previos con el extracto especial libre de grasas EFLA<sup>®</sup> 940 [4,5] fueron capaces de demostrar una inhibición directa *in vitro* y una inhibición *in vivo* de 5- $\alpha$ -reductasa en un modelo animal reconocido, a la vez que inhibición directa de aromatasa *in vitro*.

Los resultados obtenidos entonces evidenciaron los efectos positivos de EFLA<sup>®</sup> 940 sobre desequilibrios hormonales relacionados con incontinencia por estrés postmenopáusica e incontinencia por rebosamiento en BPH. Adicionalmente, nos llevaron a reconsiderar el tan postulado principio activo del aceite de calabaza en conexión con las etapas 1 y 2 de la hiperplasia benigna de próstata. Dieron pistas sobre un posible modo de acción, indicando que lo más probable era que el principio activo fuera una sustancia polar, dado que EFLA<sup>®</sup> 940 es un extracto de semillas de calabaza libre de grasas. Esta sustancia, o grupo de sustancias polares, que podría tener esta actividad inhibitoria de 5- $\alpha$ -reductasa aún continúa sin identificarse. Sin embargo, debido a que en los experimentos descritos con EFLA<sup>®</sup> 940 también ha sido posible demostrar la inhibición *in vitro* de la aromatasa, la eficacia de preparaciones de semillas de calabaza libres de grasa en el tratamiento de incontinencia urinaria por estrés postmenopáusica pareció plausible.

Además, los estudios clínicos llevados a cabo al mismo tiempo en Japón con un suplemento alimenticio que contiene una combinación de EFLA<sup>®</sup> 940 y extracto de germen de soja demostró claramente los efectos positivos del EFLA<sup>®</sup> 940 en mujeres postmenopáusicas con incontinencia por estrés [7,8]. La eficacia en afecciones urinarias masculinas se observó en otro estudio clínico abierto [9]. Los efectos clínicos del producto investigado parecieron deberse al EFLA<sup>®</sup> 940 [6].

Todos los resultados clínicos y preclínicos mencionados nos animaron a llevar a cabo más estudios sobre la eficacia de EFLA<sup>®</sup> 940 en el tratamiento de la incontinencia por estrés postmenopáusica, y en posibles explicaciones del mecanismo de acción molecular que justificaran su efectividad.

Un objetivo de nuestros nuevos estudios ha sido caracterizar con mayor precisión la actividad inhibitoria de las enzimas 5- $\alpha$ -reductasa y aromatasa y determinar la IC<sub>50</sub>. La actividad inhibitoria sobre **5- $\alpha$ -reductasa**, identificada como un mecanismo molecular para los efectos positivos de los extractos de calabaza libres de grasa sobre afecciones urinarias asociadas con los estadios I y II de BPH, se ha demostrado ser efectiva *in vitro* a una concentración fisiológicamente significativa con una IC<sub>50</sub> de 200 $\mu$ g/ml. Siendo la 5- $\alpha$ -reductasa de tipo II expresada principalmente en tejidos reproductivos masculinos, este hallazgo es menos importante para las mujeres. La actividad de EFLA<sup>®</sup> 940 en desórdenes de incontinencia femenina puede explicarse por otros mecanismos específicos femeninos: mientras que nuestros estudios iniciales con **aromatasa** sólo podían mostrar una moderada inhibición de la enzima debido a la relativamente alta concentración aplicada (10mg/ml), los experimentos recientes conducen a un hallazgo mucho más significativo con una IC<sub>50</sub> de 400 $\mu$ g/ml. Un debilitamiento del suelo pélvico y de la musculatura del esfínter es un atributo distintivo de incontinencia urinaria por estrés en mujeres postmenopáusicas. Mediante la inhibición de la aromatasa periférica y el consiguiente incremento en el nivel de testosterona, se puede esperar un efecto anabólico, que conlleve un fortalecimiento muscular en las mujeres afectadas.

Para abordar mejor este aspecto, hemos evaluado la habilidad de unión de EFLA<sup>®</sup> 940 al receptor de andrógenos.

El **receptor de andrógenos** (AR) es un factor de transcripción nuclear activado por ligando, que media en las respuestas a los andrógenos, testosterona y su metabolito dihidrotestosterona, en una variedad de tejidos. Además de estar fuertemente presente

en órganos sexuales masculinos, el receptor de andrógenos está presente también en otros tejidos diversos, incluyendo músculos y órganos reproductivos femeninos [12]. Se conoce bien que los andrógenos producen efectos anabólicos directos sobre el músculo esquelético. Recientemente se ha observado que los andrógenos pueden jugar un papel potencialmente importante en desórdenes del suelo pélvico y del tracto urinario inferior, debido a que los músculos de estas estructuras, particularmente levator ani y el esfínter uretral, son sensibles a los andrógenos y contienen gran cantidad de receptores de andrógenos [13,14]; también se ha documentado que músculos lisos de varios desórdenes urogenitales femeninos expresan receptores de andrógenos. [12] En apoyo al modo de acción del extracto, nuestros resultados revelan una remarcable afinidad de EFLA<sup>®</sup> 940 al receptor de andrógenos, por medio de lo cual puede darse un estímulo de testosterona más potente en la musculatura del suelo pélvico, mejorando de este modo la continencia.

Considerando los hallazgos de estos últimos ensayos farmacológicos, uno de los ingredientes activos de EFLA<sup>®</sup> 940 es probable que tenga similitud estructural con la testosterona, ya que ésta es el ligando mutuo de 5- $\alpha$ -reductasa, aromataza y también de AR. Sin embargo, como ocurre con la mayoría de otros extractos herbales, es probable que EFLA<sup>®</sup> 940 actúe como un sistema multicomponente, que contenga varios ingredientes con una característica activa. Los hallazgos de un estudio *in vivo* [6] sugieren que los efectos clínicos de EFLA<sup>®</sup> 940 podrían también ser mediados por una activación de la ruta arginina/NO, conduciendo a un incremento de la producción del relajante muscular óxido nítrico (NO). Esto indicaría el hecho de que las propiedades beneficiosas de EFLA<sup>®</sup> 940 se deben a 2 rutas distintas. Una sería los niveles hormonales, resultando en efectos anabólicos de refuerzo de la musculatura; la otra un efecto relajante muscular directo que se ve reflejado en una disminución de la frecuencia de micción por parte de la vejiga.

Al ser la uretra un órgano diana para la acción de los desórdenes relacionados con incontinencia, nuestros experimentos recientes también tenían por objetivo evaluar los efectos de EFLA<sup>®</sup> 940 sobre este tejido. Nuestros experimentos verificaron la seguridad de EFLA<sup>®</sup> 940, demostrando que el extracto no induce la proliferación celular en una **línea celular uretral** incluso tras períodos de exposición prolongados y que las células tratadas con EFLA<sup>®</sup> 940 no presentan signos morfológicos anormales al analizarlas al microscopio.

## CONCLUSIÓN

Estos resultados recientemente obtenidos confirman la eficacia y seguridad del extracto especial de semillas de calabaza EFLA<sup>®</sup> 940 y contribuyen a la clarificación de su modo de acción, aportando nuevas evidencias sobre la actividad de la fracción libre de grasa del extracto de semillas de calabaza para el tratamiento de incontinencia urinaria por estrés postmenopáusica, a la vez que para los desórdenes urinarios asociados con la hiperplasia benigna de próstata.

## REFERENCIAS:

1. Wichtl M.: Teedrogen, 3rd ed., Wiss. Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart: 1997; 178
2. Commission E: Monographie: Cucurbitae peponis semen, Bundesanzeiger Nr. 223 (30.11.1985)
3. Mold J.W.: Pharmacotherapy of urinary incontinence, Am Fam Physician 1996; 54 (2): 673-80, 683-5.

4. Schmidlin CB, Kreuter MH. Cucurbita pepo – Möglicher Einfluss auf hormonelle Ungleichgewichte bei Inkontinenz. Schweizerische Medizinische Zeitschrift für Phytotherapie, 2003; 3 (3): 16-8.
5. Schmidlin CB, Kreuter MH. Möglicher Einfluss auf hormonelle Ungleichgewichte bei Inkontinenz, Cucurbita pepo. Oesterreichische Apothekerzeitung, 2003; 57 (21): 1004-6
6. Hata, K et al. (2005). Effects of Pumpkin Seed Extract on urinary bladder function in anesthetized rats. Medical Science and Pharmaceutical Science 54(3): 339-345
7. Terado T., Sogabe H.: Open Clinical Study of Effects of Pumpkin Seed Extract/Soybean Germ Extract Mixture, Jpn J Med Pharm Sci, 2001; 6 (5): 727-37
8. Yanagisawa, Ei et al (2003). Study of Effectiveness of Mixed Processed Food Containing Cucurbita Pepo Seed Extract and Soybean Seed Extract on Stress Urinary Incontinence in Women. Japanese Journal of Medicine and Pharmaceutical Science 14, No. 3: 313-322
9. Terado T et al. (2004). Clinical Study of mixed processed foods containing pumpkin seed extract and soybean germ extract on polyuria in night elderly men. Medicine and Pharmaceutical Sciences 52 (4): 551-561
10. Lehle C., Radvanyi F., Gil Diez de Medina S., Ouafik L.H., Gerard H., Chopin D., Raynaud J.P., Martin P.M.: Differences in steroid 5-alpha-reductase iso-enzymes expression between normal and pathological human prostate tissue, J Steroid Biochem Mol Biol 1999; 68 (5-6): 189-95.
11. Elia G. et al. (1993). Estrogen effects on the urethra: beneficial effects in women with genuine stress incontinence. Obstet Gynecol Surv 48 (7): 509-517
12. Keller ET, et al. (1996). The androgen receptor: a mediator of diverse responses. Front Biosci. 1; 1:d59-71
13. Ho MH, et al. Anabolic effects of androgens on muscles of female pelvic floor and lower urinary tract. Curr Opin Obstet Gynecol. 2004 Oct; 16 (5): 405-9
14. Copas P, et al. Estrogen, progesterone, and androgen receptor expression in levator ani muscle and fascia. J Womens Health Gend Based Med. 2001;10(8): 785-95

# RESÚMENES DE ALGUNOS ARTÍCULOS REFERENCIADOS



## **Farmacoterapia de la incontinencia urinaria**

Mold JW

University of Oklahoma Health Sciences Center,  
Oklahoma City, USA.

Am Fam Physician 1996 Aug;54(2):673-80, 683-5

El envejecimiento se asocia con diversos cambios que pueden predisponer a un individuo a la incontinencia urinaria. Un plan de tratamiento farmacológico apropiado depende de la identificación del tipo de incontinencia y de minimizar los factores agravantes. La incontinencia por estrés está causada por incompetencia del esfínter uretral interno y es más común en mujeres postmenopáusicas. Este tipo de incontinencia puede responder a terapia de estrógenos y/o a agonistas alfa-adrenérgicos. La incontinencia por urgencia puede darse tanto en hombres como en mujeres como resultado de la contracción inadecuada del músculo detrusor. Esta afección puede ser tratada con estrógenos, anticolinérgicos o relajantes de la musculatura lisa. La hipertonicidad del músculo detrusor, normalmente secundaria a un problema neurológico, provoca incontinencia por rebosamiento. Aunque la incontinencia por rebosamiento es difícil de controlar, los agonistas colinérgicos y bloqueadores beta-adrenérgicos pueden ser útiles. Finalmente, cualquier obstrucción del flujo de la vejiga puede causar incontinencia por rebosamiento y lo más efectivo es tratarla mejorando la causa. Sin embargo, los bloqueadores alfa-adrenérgicos y los inhibidores de la 5-alfa reductasa pueden ser útiles en algunos casos seleccionados.

### **Efectos de los estrógenos sobre la uretra: efectos beneficiosos en mujeres con incontinencia por estrés genuina**

Elia G, Bergman A.

Departamento de Obstetricia y Ginecología,  
University of Southern California School of  
Medicine, Women's Hospital, Los Angeles 90033.

Obstet Gynecol Surv. 1993 Jul;48(7):509-17.

La uretra, que proviene del seno urogenital, está bajo la influencia de los estrógenos igual que la vagina. La concentración de receptores de estrógenos en la mucosa de la uretra es similar a la de la mucosa vaginal. La falta de estrógenos provoca uretritis atrófica y, a veces, incontinencia urinaria, y una terapia de sustitución de estrógenos puede revertir esta tendencia. Se ha visto que los estrógenos incrementan la presión uretral en más de un 30% de mujeres y que mejoran significativamente o curan la incontinencia urinaria por estrés en muchos casos. La adición de drogas alfa-simpaticomiméticas a los estrógenos puede mejorar aún más los síntomas en mujeres con incontinencia por estrés. Parece que los estrógenos vaginales tienen más efectos beneficiosos sobre la uretra, en comparación con la medicación oral, aunque los estudios prospectivos controlados no siempre han apoyado estos hallazgos.

En términos generales, parece que los estrógenos tienen efectos beneficiosos sobre la función uretral en mujeres con incontinencia por estrés post-menopáusica, aunque se necesitan más estudios prospectivos aleatorios controlados para certificar el efecto de los estrógenos sobre el tracto urinario inferior.

### **Receptor de andrógenos: un mediador de diversas respuestas**

Keller ET, Ershler WB, Chang C

The Institute on Aging and the Department of  
Human Oncology, University of Wisconsin,  
Madison, WI 53706, USA

Front Biosci. 1996 Mar 1:1:d59-71.

Los andrógenos participan en una gran diversidad de respuestas mediante el receptor de andrógenos, un receptor nuclear activado por ligando de 110 kD. La expresión del receptor de andrógenos, que se encuentra en una gran variedad de tejidos, cambia durante el desarrollo, el envejecimiento y la transformación maligna. El receptor de andrógenos puede ser activado por dos ligandos, testosterona o dihidrotestosterona, que se unen al receptor de andrógenos con diferentes afinidades. Esta diferencia en la afinidad de unión provoca diferentes niveles de activación del receptor de andrógenos por los dos ligandos. El receptor de andrógenos actúa como un modificador transcripcional de diversos genes al unirse a un elemento de respuesta a andrógenos. La capacidad de conferir acciones específicas de andrógenos por el elemento de respuesta a andrógenos puede depender de otros factores de transcripción específicos de la célula y de elementos que actúen de forma cis en el DNA muy próximos a éste. Testosterona y dihidrotestosterona parecen actuar sobre un idéntico receptor nuclear. Sin embargo, en ciertos casos, median en diferentes respuestas fisiológicas. Por ejemplo, la dihidrotestosterona, pero no la testosterona es capaz de participar en el desarrollo sexual completo de los genitales externos masculinos. En algunos casos, el receptor de andrógenos puede inducir respuestas fisiológicas opuestas en tipos de tejidos similares, dependiendo de la localización de estos. Por ejemplo, en el patrón de calvicie masculina, los receptores de andrógenos activados pueden suprimir el crecimiento de diferentes poblaciones de folículos capilares mediante acciones que comienzan en el epitelio estromal, mientras que otros folículos capilares continúan proliferando. En otros casos, la alteración de la actividad del receptor de andrógenos debido a su mutación o a una expresión alterada puede conducir a patología como la recurrencia del cáncer de próstata debido al desarrollo de independencia de andrógenos,

permitiendo la proliferación de las células tumorales bajo deprivación de andrógenos.

## **Efectos anabólicos de los andrógenos sobre músculos de suelo pélvico y tracto urinario inferior de mujeres**

Ho MH, Bhatia NN, Bhasin S

Departamento de Obstetricia y Ginecología, Harbor-UCLA Medical Center, David Geffen School of Medicine, University of California, Torrance, CA 90509, USA. [mho@obgyn.humc.edu](mailto:mho@obgyn.humc.edu)

Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2004 Oct; 16(5):405-9

**OBJETIVO DE LA REVISIÓN:** Esta revisión discute datos publicados recientemente relativos a los efectos anabólicos de los andrógenos sobre el músculo y el mecanismo mediante el cual la testosterona regula la composición corporal, con énfasis especial en los efectos anabólicos de los andrógenos sobre los músculos del suelo pélvico y del tracto urinario inferior.

**DESCUBRIMIENTOS RECIENTES:** Los andrógenos tienen efectos anabólicos directos sobre el músculo esquelético. La testosterona incrementa la masa corporal magra y disminuye la grasa de un modo dependiente de dosis (y de concentración). La acción de la testosterona sobre el músculo implica múltiples mecanismos, incluyendo sus efectos sobre la inducción de síntesis de proteínas, el reclutamiento de células satélites, y la modulación de la diferenciación de células mesenquimales pluripotentes en líneas miogénicas. Levator ani y otros músculos del suelo pélvico y del tracto urinario inferior son sensibles a los efectos anabólicos de la testosterona. Los receptores de andrógenos se expresan también en el suelo pélvico y el tracto urinario inferior tanto en animales como en humanos. Los efectos anabólicos de los andrógenos pueden jugar un papel importante en desórdenes femeninos de suelo pélvico y del tracto urinario inferior. Además, las interacciones entre los andrógenos y la óxido nítrico sintasa y

arginasa han sido demostradas, sugiriendo que los andrógenos pueden también participar en la modulación de las funciones fisiológicas del tracto urinario inferior mediante el óxido nítrico.

**RESUMEN:** Los andrógenos inducen hipertrofia muscular y reducen la masa de grasa. La acción de los andrógenos en el tracto urinario inferior y el suelo pélvico es compleja y podría depender de sus efectos anabólicos, de la modulación hormonal, de la expresión de receptores, la interacción con la óxido nítrico sintasa o de una combinación de estos efectos. Se necesitan más estudios para determinar el papel preciso de los andrógenos en mujeres con incontinencia urinaria y prolapso del suelo pélvico.

### **Expresión de receptor de estrógenos, progesterona y andrógenos en el músculo levator ani y fascia**

Copas P, Bukovsky A, Asbury B, Elder RE, Caudle MR

Departamento de Obstetricia y Ginecología,  
University of Tennessee Graduate School of  
Medicine, Knoxville, Tennessee 37920, USA.

J Womens Health Gend Based Med. 2001 Oct;  
10(8):785-95

Estudios previos han documentado datos controvertidos sobre la expresión del receptor de estrógenos (ER) en el músculo levator ani. Investigamos la expresión de ER en el músculo levator ani y fascia y la comparamos con la expresión del receptor de progesterona

(PR) y del receptor de andrógenos (AR). El estudio incluyó a 55 mujeres sometidas a cirugía por afecciones ginecológicas (asintomáticas, n=10) o uroginecológicas (sintomáticas, n=45). Las mujeres asintomáticas y 21 de las sintomáticas no recibieron terapia hormonal sustitutiva (HRT). El resto de las 24 mujeres sintomáticas recibieron algún tipo de HRT. Las biopsias se tomaron del músculo levator ani y el fascia que lo recubre, y se realizaron mediciones cuantitativas de tinción inmunohistoquímica por análisis de imagen. Ninguna de las muestras de músculo levator ani mostró ninguna evidencia de expresión nuclear de ER en fibras musculares estriadas, pero algunas células del estroma muscular sí que expresaron ER. Sin embargo, se observó expresión de PR y AR tanto en células musculares como de estroma. La fascia de levator ani mostró expresión nuclear de ER, PR y AR en diversos grados. Hubo un incremento significativo ( $p < 0,03$ ) en la expresión de ER en la fascia de levator ani de las pacientes sintomáticas sin HRT al compararlas con mujeres de la misma edad asintomáticas. La expresión de ER fue significativamente menor ( $p < 0,001$ ) en mujeres sintomáticas postmenopáusicas que recibían estrógenos de reemplazo de manera prolongada comparado con mujeres de la misma edad sin HRT. Nuestros datos indican que la expresión de ER es significativamente mayor en mujeres sintomáticas comparado con mujeres de la misma edad asintomáticas. Sin embargo, una estrogenización prolongada causa una disminución significativa de la expresión de ER.