



## Potencial terapéutico de *Serenoa repens* (Bartram) Small



Facultad de Farmacia (Universidad de Sevilla)

Pablo López García



## **Facultad de Farmacia (Universidad de Sevilla)**

**Trabajo Fin de Grado (Grado en Farmacia)**

### **Potencial terapéutico de *Serenoa repens* (Bartram) Small**

**Pablo López García**

Facultad de Farmacia, Departamento de Farmacología

Fecha: Julio 2019

Tutora: María Dolores García Giménez

Trabajo bibliográfico

## Resumen

Hoy en día es muy frecuente que la población masculina mayor de 50 años presente enfermedades como la hiperplasia benigna de próstata (HBP) o alopecia androgénica. Estas patologías están muy relacionadas con una hormona androgénica, concretamente la dihidrotestosterona, que favorece su desarrollo.

El abordaje terapéutico más común son los inhibidores de la enzima 5- $\alpha$  reductasa que su función es reducir la testosterona a dihidrotestosterona y los bloqueantes  $\alpha$ 1, usados para tratar la sintomatología de la HBP. Hay que tener en cuenta que ambos tratamientos tienen efectos adversos mal tolerados por los pacientes.

Por tanto, una alternativa terapéutica muy usada en la actualidad es el fruto de la especie botánica *Serenoa repens* (Bartram) Small, conocida comúnmente como "Sabal" o "Palmera de Florida". Hay muchos estudios sobre esta planta, varios autores han usado preparados distintos de ella para el tratamiento de estas patologías, pero el único que se ha demostrado que posee actividad es el extracto lipoesterólico (ELE), el cual tiene efectos antiandrogénicos, antiproliferativos, antiinflamatorios y espasmolíticos entre otros, debido a su compleja composición. Dicho extracto, presenta un alto contenido en ácidos grasos y fitosteroles, demostrando que su uso mejora dichas patologías y trata los síntomas asociados a éstas. Además se han documentado un número muy bajo de efectos adversos, siendo de carácter leve los transmitidos por los pacientes que han usado el extracto como tratamiento.

Debido a esto, el extracto lipoesterólico obtenido del fruto de *Serenoa repens* (Bartram) Small en la actualidad se está utilizando como una interesante herramienta farmacológica.

**Palabras claves:** *Serenoa repens*, hiperplasia benigna de próstata, alopecia androgénica y extracto liposterólico.

<b>Índice</b>	<b>página</b>
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. <i>Serenoa repens</i> .....	1
1.1.1. <u>Historia</u> .....	1
1.1.2. <u>Hábitat</u> .....	2
1.1.3. <u>Botánica</u> .....	2
1.1.4. <u>Composición química</u> .....	3
1.1.5. <u>Acción farmacológica</u> .....	3
1.1.6. <u>Empleo terapéutico- indicación</u> .....	4
1.1.7. <u>Efectos secundarios</u> .....	5
1.1.8. <u>Toxicidad</u> .....	5
1.1.9. <u>Interacciones</u> .....	5
1.1.10. <u>Contraindicaciones</u> .....	6
1.1.11. <u>Presentaciones</u> .....	6
1.2. Alteraciones asociadas a hiperplasia benigna de próstata.....	6
1.3. Alopecia.....	7
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	7
3. METODOLOGÍA.....	8
4. RESULTADOS.....	8
4.1. Alteraciones prostáticas.....	8
4.2. Alopecia androgénica.....	25
5. DISCUSIÓN.....	26
5.1. Alteraciones prostáticas.....	26
5.2. Alopecia androgénica.....	27
6. CONCLUSIONES.....	29
7. BIBLIOGRAFÍA.....	31

## 1. INTRODUCCIÓN

Hoy en día la hiperplasia benigna de próstata es una patología muy extendida en hombres de avanzada edad, normalmente se tiende a reemplazar el abordaje quirúrgico por agentes fitoterapéuticos, inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa y los bloqueadores  $\alpha$ 1 que son las alternativas principales. Hay tanto interés por los agentes fitoterapéuticos debido a que los medicamentos de síntesis producen descontento en los pacientes ya que presentan numerosos efectos adversos. Una buena pregunta es ¿es el extracto de *Serenoa repens* efectivo como medicamento para el tratamiento de la HPB o solo proporcionan un efecto placebo?. Las principales razones de que exista esta duda son el número insuficiente de estudios a largo plazo y los resultados inconsistentes de los ensayos controlados con placebo. En la actualidad hay gran cantidad de productos, que en su composición está presente el extracto de *Serenoa repens*, disponibles en el mercado mundial, donde algunos están comercializados como medicamentos y otros como complementos alimenticios(Geavlete et al, 2011).No sólo se utilizan para esta patología, sino también para el tratamiento de la alopecia debido ,entre otros efectos, a la inhibición de la enzima 5 $\alpha$ -reductasa. El extracto lipoesteroideo es el que ha sido evaluado más rigurosamente, aunque más tarde se han investigado el extracto alcohólico(Sinescu et al., 2011) y un hidrodestilado , sin que existan datos claros sobre las ventajas entre un método de extracción y otro.(Geavlete et al., 2011)

### 1.1 *Serenoa repens*(Bartram) Small

#### 1.1.1. Historia.

La primera persona en describir esta planta fue Sereno Watson, botánico norteamericano quien dio nombre a esta planta. Del mismo modo, la denominó *repens* debido a la forma reptante que presentan sus tallos. Con respecto a su uso en la antigüedad, los indígenas del Sur de Estados Unidos y la Península de La Florida la usaban como antiinflamatorio de las vías urinarias y tónico-sedante(Alonso., 2007).

Por otra parte la usaban como alimento debido a que sus dátiles contienen altos niveles de grasa y por tanto son una buena fuente energética. Además en el siglo xviii, estos frutos eran usados por los indios americanos para tratar la disfunción eréctil, la atrofia testicular y la inflamación de la próstata(Castillo, Martínez., 2016). Debido a sus propiedades en el año 1830 fue incorporado a la farmacopea oficial. Había médicos en la década del 30 que usaban el extracto del fruto para tratar trastornos urinarios y prostáticos(Alonso., 2007).

### **1.1.2. Hábitat**

La planta es originaria del sudeste de Estados Unidos (desde Florida a Louisiana y Carolina del Sur) y de México, y se ha aclimatado también en el sur de California (Berdonces.,1998). Crece en terrenos arenosos y pantanosos(Alonso., 2007). Y normalmente forman masas grandes de vegetación casi impenetrables (Bruneton., 2001) y que soportan muy fácilmente la sequía. Hoy en día se usa en lugares de clima mediterráneo como planta ornamental(Castillo, Martínez., 2016).

### **1.1.3. Botánica**

Es una planta que puede llegar a medir hasta 3 metros aunque por lo general mide alrededor de 1 metro(**Fig. 1**). De manera habitual presenta troncos múltiples (postrados o subterráneos, cortos y raramente erectos), recubiertos por las bases de las hojas y por fibras(Castillo, Martínez., 2016). Las hojas están dispuestas en forma de corona, son de color verde azulado, con forma de abanico(palmeadas) y divididas en 15-30 lóbulos. Pueden llegar a medir hasta 1,5 metros(Berdonces.,1998). Son también coriáceas (el limbo es duro y espeso) y perennes. En las terminaciones de los tallos foliares presentan espinas afiladas. Las flores nacen en inflorescencias entre las hojas, son de color marfil(Castillo, Martínez., 2016). Son pequeñas y se encuentran agrupadas en espádices(panículo racemoso) (Bruneton., 2001).



**Figura 1. Imagen de *Serenoa repens* (Bartram) Small**

El fruto, constituye la parte activa de la planta, la droga (**Fig.2**). Este desprende un olor parecido al del queso y posee un sabor dulzón un poco desagradable, es una drupa ovoide-oblonga irregular, de unos 2 cm de longitud y unos 0,5-1 cm de ancho(Berdonces.,1998). Al principio son de color rojo oscuro y conforme van madurando, se arrugan y viran a un color negro azulado(Castillo, Martínez., 2016). Dicho fruto contiene una única semilla ovoide, dura, lisa y de color marrón(Berdonces.,1998). Son recogidos en el hemisferio norte entre los meses de septiembre y enero(Alonso., 2007).



**Figura 2. Imagen del fruto de *Serenoa repens* (Bartram) Small**

#### **1.1.4. Composición química**

Los frutos maduros de *Serenoa repens* son ricos en lípidos. El extracto lipoesterólico está constituido principalmente por ácidos grasos, entre los cuales se encuentran en mayor proporción: ácido oleico, ácido dodecanoico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido esteárico, ácido cáprico, ácido caprílico(De Monte et al.,2014). Además podemos encontrar fitosteroles como  $\beta$ -sitosterol, campesterol, cicloartenol (Bruneton., 2001), estigmasterol, daucosterol y derivados del sitosterol como por ejemplo el  $\beta$ -sitosterol-3-O-diglucósido (Castillo, Martínez., 2016).

#### **1.1.5. Acción farmacológica**

La acción farmacológica atribuida al fruto de *Serenoa repens* se debe a los principios activos presentes en el extracto lipoesterólico, principalmente ácidos grasos de alto peso molecular y esteroides. (Vanaclocha, Cañigüeral.,2003).

Entre las principales acciones farmacológicas se encuentran:

- Actividad antiandrogénica
- Actividad antiproliferativa
- Inhibición del receptor de prolactina
- Actividad antiinflamatoria
- Actividad espasmolítica

### **1.1.6. Empleos terapéuticos- indicaciones**

Su principal indicación es el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata (adenoma benigno de próstata) y los trastornos urinarios (como retención urinaria) asociados a esta enfermedad. Se usa en prostatitis no infecciosas, en metástasis de cáncer de próstata, en hirsutismo y virilismo que son problemas ginecológicos causados por una estimulación androgénica excesiva, en enfermedades relacionadas con la acción de la prolactina (DerMarderosian, Beutler., 2014).

Se ha demostrado que el extracto lipoesterólico del fruto posee una eficacia similar a la de la finasterida y que además es mejor tolerado. Este extracto se vio que al combinarlo con acetato de ciproterona el cual es otro antiandrógeno esteroídico se obtenían mejores resultados que cuando se usaban en monoterapias.

También se usa para el tratamiento en ambos sexos de la incontinencia urinaria ya sea de tipo orgánico o neurógeno. Se recomienda para la mujer en procesos inflamatorios del sistema genital como puede ser en metritis y ovaritis, y en el hombre en epididimitis. Aunque no hay estudios clínicos, se comenta que aumenta la circulación hacia los testículos por lo que se indica en la atrofia testicular (Barnes et al., 2005), por lo que se ha utilizado tradicionalmente como afrodisiaco (Berdonces., 1998).

Otra indicación basada en la tradición es para el tratamiento de la alopecia androgénica ya que podría ser que se bloquease algunos efectos de la testosterona (Castillo, Martínez., 2016).

También usado en nocturia, retención de orina disuria y pollakisuria (ESCOP., 2003) y en uretritis (Alonso., 2007).

Otras indicaciones terapéuticas descritas en algunos tratados como bronquitis..., no están justificadas científicamente ni validadas.

### **1.1.7. Efectos secundarios**

Por lo general los efectos adversos producidos por *Serenoa repens* detectados en los ensayos clínicos son leves y similares a los producidos en los grupos tratados con placebo. Como efectos adversos más frecuentes encontramos dolor abdominal, diarrea, fatiga, náuseas, dolor de cabeza, rinitis y disminución de la libido. Se recomienda tomar el medicamento junto con las comidas ya que parece ser que se reducen las molestias gastrointestinales(Castillo, Martínez., 2016).

También podría dar lugar a estreñimiento, cefalea, vértigo, xerostomía y prurito. Al ser efectos adversos leves y comparables con los producidos por el placebo, se consideró que dichos efectos tienen poca relación con el tratamiento con *Serenoa repens*(Barnes et al., 2005).

En cuanto a la administración de soluciones capilares para el tratamiento de la alopecia androgénica son muy bien toleradas, a excepción de varios casos en los que se produjo hipersensibilidad alérgica(Alonso., 2007).

### **1.1.8. Toxicidad**

Se ha demostrado en un estudio in vitro que dosis altas de *Serenoa repens* en hamsters, no les producía daño en las células reproductivas. También se realizó un estudio clínico controlado doble ciego en 100 pacientes con HBP, en el se demostró que la administración de 160mg diarios de *Serenoa repens* en un periodo de tres meses no producía efectos tóxicos(Alonso., 2007).

Por otro lado, se demostró que inhibe la motilidad espermática realizándose una incubación de altas concentraciones de un medicamento que contiene extracto de *Serenoa repens* llamado Permixon, a una concentración de 9mg/ml durante 48 horas.

### **1.1.9. Interacciones**

En cuanto a las interacciones, debido a la actividad antiandrogénica y estrogénica, el tratamiento con *Serenoa repens* podría interferir con una terapia hormonal, quedando incluidas la píldora anticonceptiva por vía oral y la terapia hormonal sustitutiva (Barnes et al., 2005) y plantas que contienen fitoestrógenos (Castillo, Martínez., 2016) (DerMarderosian, Beutler., 2014)

No se produjeron interacciones entre *Serenoa repens* y sustancias anticoagulantes y depresoras del SNC(Alonso., 2007). En cambio en dos casos clínicos en los que usaron una

mezcla de extracto de *Serenoa repens* y *Curcubita pepo* se detectaron incrementos del cociente internacional normalizado para la valoración del tiempo de protrombina(INR). Por lo que se recomienda realizar controles periódicos a paciente anticoagulados tratados con el extracto de *Serenoa repens*.

El tratamiento con *Serenoa repens* podría influir en el antígeno prostático específico(PSA) disminuyéndolo y pudiendo retrasar el diagnóstico del cáncer de próstata.

#### **1.1.10. Contraindicaciones**

No se conocen. Pero debido a la actividad hormonal ya comentada anteriormente y la falta de datos toxicológicos, no se recomienda su uso en embarazo y lactancia(Barnes et al., 2005) (Alonso., 2007).

#### **1.1.11. Presentaciones**

El extracto lipoesterólico de *Serenoa repens* forma parte tanto de medicamentos, como de complementos alimenticios. Puede encontrarse en preparaciones como monoterapia o bien asociadas a otras sustancias que complementan su acción.

Podemos encontrar varios medicamentos que contienen *Serenoa repens* y que están comercializados en España:

- Permixon: 160mg capsulas duras.
- Sereprostat: 80mg comprimidos recubiertos con película.
- Spasmo Urgenin: 25mg grageas.

### **1.2. Alteraciones asociadas a hiperplasia benigna de próstata**

La próstata es una glándula presente en el sistema reproductor masculino. Está implicada en la producción de semen. La gran mayoría de los hombres mayores de 50 años sufrirán el aumento de tamaño de la próstata dando lugar a la hiperplasia benigna de próstata(HBP) que es un agrandamiento no maligno de la próstata, que puede provocar síntomas obstructivos e irritativos del tracto urinario inferior (LUTS) (Tacklind et al, 2005).

Los primeros síntomas son:

- Ganas de orinar urgentes y frecuentes en especial por la noche.

- Problemas para comenzar la micción.
- Un flujo de orina débil y comienza y termina varias veces.
- Pequeñas cantidades de sangre en la orina.

En caso de que el agrandamiento de la próstata sea muy grave pueden ocasionarse problemas como daño en la vejiga y riñones e infecciones del tracto urinario.

El diagnóstico de la hiperplasia benigna de próstata puede consistir en un tacto rectal, prueba de sangre, estudios que miden la presión del flujo de orina, una cistoscopia y diagnóstico por imagen.

### **1.3. Alopecia**

La alopecia consiste en la pérdida de pelo, si esta ocurre en el cuero cabelludo, se denomina calvicie.

Los ciclos del crecimiento del cabello son :

- Una fase larga de crecimiento denominada anágena.
- Una fase de transición denominada catágena.
- Una fase corta de reposo denominada telógena.

Al final de la fase telógena se cae el pelo y vuelve a empezar el ciclo con el crecimiento del nuevo pelo en el folículo. Cuando la cantidad de pelo que entran en la fase telógena supera a los 100 por día, se considera que hay pérdida de cabello, esto se conoce como efluvio telógeno. Cuando la pérdida de cabello es causada por la interrupción de la fase de crecimiento se denomina efluvio anágeno.

Una de las causas principales es la alopecia androgénica.

Este tipo de alopecia afecta a un alto porcentaje de hombres de avanzada edad y a casi la mitad de mujeres. Aquí juega un papel muy importante la hormona dihidrotestosterona junto con la herencia genética. Puede comenzar durante cualquier edad, incluso en la adolescencia(Levinbook., 2016).

## 2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

*Serenoa repens* ha sido ampliamente utilizada en medicina popular desde hace muchos años, sin embargo últimamente está adquiriendo gran interés farmacéutico tanto como fitomedicamento y como complemento alimenticio para tratar diversas patologías. Por lo tanto el objetivo del trabajo ha sido:

Realizar una recopilación bibliográfica de las publicaciones más actuales que se han realizado sobre esta especie, concretamente desde el punto de vista farmacológico, dirigidas al tratamiento de patologías como la hiperplasia benigna de próstata y la alopecia.

## 3. METODOLOGÍA

Este trabajo consiste en una revisión bibliográfica, en la que se ha usado fuentes primarias, secundarias y terciarias, así como libros y bases de datos, empleándose para ello palabras claves como: *Serenoa repens*, benign prostatic hyperplasia, androgenic alopecia y usando como conectores, cojunciones como "and".

Las fuentes de información principales que se han seleccionado y han sido de gran ayuda son:

-Libros de Botánica, Farmacognosia y Fitoterapia: de donde se ha podido extraer información general sobre la planta.

-Pubmed: desarrollado por la National Center for Biotechnology Information (NCBI) ofrecido por la National Library of Medicine (NLM), con acceso a la base de datos MedlinePlus. Contiene revisiones, artículos completos de revistas científicas y resúmenes.

-CIMA: Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Herramienta de búsqueda de información actualizada sobre los medicamentos comercializados en España.

## 4. RESULTADOS

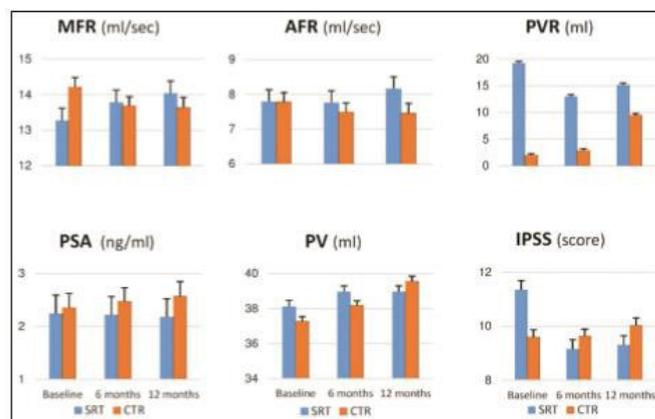
Para evaluar los resultados, hemos seleccionado los artículos más significativos de los últimos 10 años y los hemos agrupados en función de las principales patologías donde está implicada esta especie vegetal: Alteraciones prostáticas y alopecia.

## 4.1. Alteraciones prostáticas

Aunque casi todos los autores trabajan con el extracto lipofílico, Saidi y colaboradores evaluaron el efecto que tiene el extracto alcohólico de *Serenoa repens* en el tratamiento de los síntomas y en los principales parámetros en pacientes con HBP durante un año de tratamiento y a una dosis de 320mg/día (Saidi et al., 2017). Para llevar a cabo el estudio se tomaron a 70 hombres con una edad entre 40 y 79 años con HBP, estos se dividieron en dos grupos, uno con 40 hombres que fueron tratados con extracto de *Serenoa repens* y el otro grupo que solo fueron observados y sin ser tratados. Según el sistema de puntuación de síntomas de próstata internacional (IPSS) se evaluaron los síntomas más importantes que presentaban los pacientes. Los parámetros que se tuvieron en cuenta fueron el tamaño de la próstata, antígeno prostático específico en suero (PSA) y parámetros de uroflujometría, así como el índice de flujo máximo (MFR), el índice de flujo promedio (AFR) y posterior - Evitar el volumen residual (PVRV). Tras los 12 meses de tratamiento se compararon los síntomas y parámetros del grupo tratado con el no tratado, evidenciando la posible eficacia del uso de *Serenoa repens* en HBP.

Como resultados vieron que el volumen residual posterior a la micción y los valores medios de PSA entre el grupo tratado y el grupo control no fue estadísticamente significativo.

En cambio, el aumento del volumen prostático fue más leve en el grupo tratado, al igual que la puntuación media del IPSS (International Prostate Symptom Score) que se redujo también en el grupo tratado lo que indica una mejoría de los síntomas, por lo que la diferencia entre los dos grupos es estadísticamente significativa. Por lo que puede demostrar la mejora clínica de los pacientes con hiperplasia benigna de próstata tratados con extracto alcohólico de *Serenoa repens*. Estos valores se representan en la tabla I y en la Figura 3.



**Figura 3. Valores de los parámetros en el grupo tratado y el grupo control al inicio, a los 6 y 12 meses. Extraído del artículo de Saidi y colaboradores.**

Parametros	Grupo SRT			Grupo control		
	Inicio	6 meses	12 meses	Inicio	6 meses	12 meses
MFR (ml/sec)	13.27 ± 0.93	13.78 ± 0.88	14.03 ± 0.91	14.22 ± 1.06	13.69 ± 1.11	13.65 ± 1.17
AFR (ml/sec)	7.79 ± 0.48	7.79 ± 0.48	8.16 ± 0.51	7.79 ± 0.57	7.50 ± 0.55	7.46 ± 0.61
PVR (ml)	19.20 ± 4.86	13.00 ± 4.38	15.13 ± 4.77	2.00 ± 1.19	2.90 ± 1.64	9.50 ± 3.63
PSA (ng/ml)	2.24 ± 0.34	2.22 ± 0.35	2.17 ± 0.35	2.35 ± 0.27	2.48 ± 0.25	2.57 ± 0.28
PV (ml)	38.11 ± 1.94	38.95 ± 2.05	38.95 ± 2.17	37.27 ± 2.50	38.18 ± 2.63	39.57 ± 2.73
IPSS (score)	11.35 ± 0.34	9.15 ± 0.53	9.30 ± 0.55	9.60 ± 0.46	9.63 ± 0.52	10.03 ± 0.57

**Tabla I. Valores de los parámetros en el grupos tratado y el grupo control al inicio, a los 6 y 12 meses. Extraído del artículo de Saidi y colaboradores.**

Estos autores pudieron comprobar que el tratamiento en monoterapia con extracto de *Serenoa repens* en pacientes con HBP producía la disminución de los síntomas urinarios asociados a dicha enfermedad, comprobándose también estos efectos en una terapia combinada con Tamsulosina y demostrándose que no había mayor efectividad que cuando se usaba en monoterapia (Argirović, Argirović., 2013).

Sin embargo otros investigadores describen una disminución de las complicaciones después de la resección transuretral de la próstata, en concreto el sangrado (Geavelete et al., 2011).

En cambio, hay autores que demostraron que el tratamiento con el extracto no tenía más eficacia que el tratamiento con un placebo (Bent et al., 2006) (Macdonald et al., 2012).

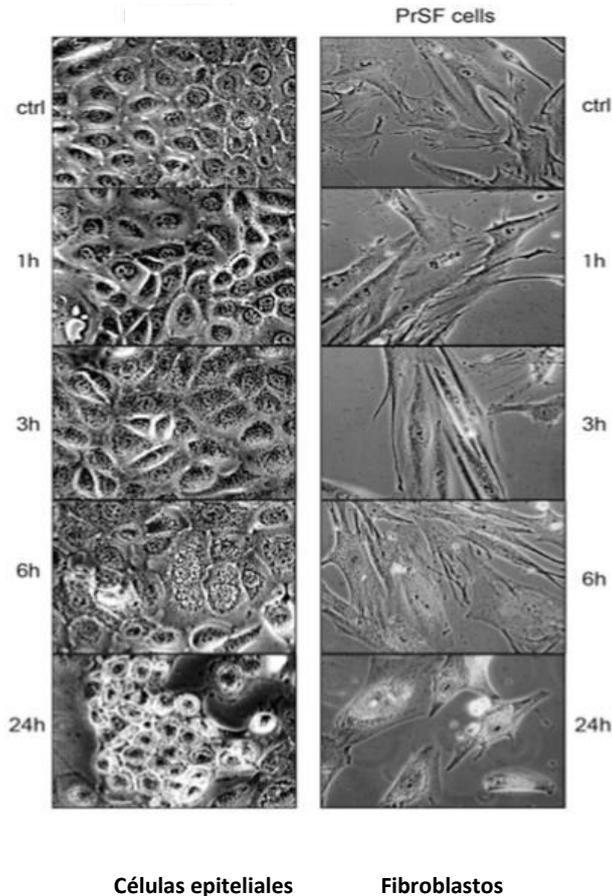
Aún así en la actualidad, en casos leves de HPB se favorece el uso del extracto de *Serenoa repens* obteniéndose buenos resultados (Ooi, Pak., 2017).

En otras investigaciones, Sirab y colaboradores(Sirab et al., 2013) se basaron en la idea de que la HBP puede venir producida por una inflamación crónica de la próstata(IPC). Varios estudios han asociado el IPC con el aumento del volumen prostático, aumentandose también la puntuación en el IPSS. Por lo que el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos(AINE) e inhibidores de la ciclooxigenasa-2(COX-2) muestran efectos positivos en el tratamiento de los síntomas del tracto urinario inferior(LUTS) asociados a la HBP. El problema está en que estos medicamentos tienen efectos secundarios a nivel gastrointestinal y cardiovascular, por lo que puede que no sean aptos para todos los pacientes. Debido a esto hoy en día se está usando mucho el extracto lipoesteroideo de *Serenoa repens*. Además de efectos ya comentados nos centraremos en el efecto antiinflamatorio. El extracto antagoniza la producción de metabolitos producidos por la enzima 5-lipooxigenasa(5-LOX) y la ciclooxigenasa-2(COX-2), o suprime la expresión de mediadores de la inflamación como VCAM-1 y MCP-1.

En su estudio Sira y colaboradores se basaron en las consecuencias del tratamiento con el extracto de *Serenoa repens* en los patrones de expresión génica en cultivos de células estromales y epiteliales de HBP. (Sirab et al., 2013)

Como resultados vieron que el extracto lipoesteroideo de *Serenoa repens* afecta la viabilidad celular en células epiteliales y estromales humanas cultivadas derivadas de hiperplasia prostática benigna (HPB):

Evaluaron la viabilidad celular de las células epiteliales de la próstata humana y los fibroblastos del estroma primario. Se expusieron las células al extracto durante 24 horas y a una concentración de entre 10 y 200  $\mu\text{g} / \text{ml}$  usándose el método de MTT. Se observó que el extracto poseía un efecto citotóxico dependiente de la dosis, debido a este efecto se producen vesículas citoplásmicas en las células estromales y epiteliales(Fig. 4).



**Figura 4. Fotografía de células epiteliales y fibroblastos (tomada del artículo de Sirab y colaboradores, 2013)**

También evaluaron el perfil de expresión génica de las células epiteliales y estromales de BPH tratadas con extracto liposteroidal de *Serenoa repens* y vieron que el extracto liposteroidal de *Serenoa repens* induce cambios en el patrón de expresión génica en células epiteliales y estromales de BPH.

Además también observaron los cambios en los procesos relacionados con la apoptosis, la proliferación y la inflamación revelados por el análisis de ontología de genes (GO): Se afectaron los procesos de proliferación, apoptosis e inflamación. Estos autores encontraron 155 genes relacionados con la proliferación y 160 genes relacionados con la apoptosis, con respecto a la inflamación se vieron perturbados procesos como migración de leucocitos, quimiotaxis de leucocitos desarrollo del sistema inmune, producción de citoquinas y regulación de la respuesta del estímulo en las células de HBP y en los fibroblastos se modificaron la producción de citoquinas, regulación de I-kappaB quinasa / NF-kappaB en cascada y activación de leucocitos.

En las células epiteliales HBP se afectaron marcadores de proliferación como PHLDA1 (dominio similar a la homología de pleckstrina, familia A, miembro 1) que fue regulado a la baja, en cambio DEDD y GAS1 aumentaron. En los fibroblastos estromales se observó una disminución de la expresión de ERBB3 (leucemia eritroblástica v-erb-b2 homólogo 3 del oncogén viral (aviar)) y JUN (protooncogén jun) comparando con las células no tratadas. Además, genes como CDKN1B y GAS1 los cuales tienen efecto antiproliferativo/ proapoptótico, se aumentó su regulación tras el tratamiento con el extracto de *Serenoa Repens*. Los resultados se presentan en la tabla II.

BPH1 cells				
Gene	Description	FC (MA *)	FC (qPCR **)	Representative GO TERMS
<i>CXCL6</i>	chemokine (C-X-C motif) ligand 6	-1.67	-0.94	inflammatory response, immune response, chemotaxis, defense response
<i>IL1A</i>	interleukin 1, alpha	-1.02	-1.49	inflammatory response, immune response, defense response, cell proliferation

BPH1 cells				
Gene	Description	FC (MA *)	FC (qPCR **)	Representative GO TERMS
<i>IL1B</i>	interleukin 1, beta	-1.13	-1.56	inflammatory response, immune response, defense response, cell proliferation, apoptosis
<i>IL1R1</i>	interleukin 1 receptor	-0.78	-1.29	immune response, defense response, cytokine-mediated signaling pathway
<i>PTGS2</i>	prostaglandin-endoperoxide synthase 2	-1.21	-1.67	fatty acid metabolic process, inflammatory response, cell proliferation, apoptosis
<i>ALOX5</i>	arachidonate 5-lipoxygenase	-0.58	-1.08	fatty acid metabolic process, defense response, inflammatory response
<i>PHLDA1</i>	pleckstrin homology-like domain, family A, member 1	-1.10	-1.04	apoptosis, cell death, glycoprotein metabolic process
<i>GAS1</i>	growth arrest-specific 1	1.45	1.79	cell proliferation, cell cycle arrest, apoptosis, cell morphogenesis
<i>DEDD</i>	death effector domain containing	0.77	0.36	apoptosis, cell death, transcription
<i>CDKN1B</i>	cyclin-dependent kinase inhibitor 1B (p27, Kip1)	0.50	NS	cyclin-dependent protein kinase inhibitor, apoptosis, proliferation, cell cycle arrest

PrSF cells				
Gene	Description	FC (MA *)	FC (qPCR **)	Representative GO TERMS
<i>IL6</i>	interleukin 6 (interferon, beta 2)	-1.69	-1.83	inflammatory response, immune response, proliferation, chemotaxis, defense response
<i>IL8</i>	interleukin 8	-1.81	-1.91	inflammatory response, immune response, proliferation, chemotaxis, defense response
<i>NFKBIZ</i>	nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, zeta	-1.11	-1.32	inflammatory response, regulation of transcription, defense response
<i>TFRC</i>	transferrin receptor (p90, CD71)	-1.23	-1.77	endocytosis, vesicle-mediated transport, inflammatory response, defense response
<i>ERBB3</i>	v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 3 (avian)	-0.97	-1.16	cell surface receptor linked signal transduction, apoptosis, proliferation
<i>JUN</i>	jun oncogene	-0.76	-1.81	apoptosis, cell death, proliferation, transcription
<i>CDKN1B</i>	cyclin-dependent kinase inhibitor 1B (p27, Kip1)	0.84	0.64	cyclin-dependent protein kinase inhibitor, apoptosis, proliferation, cell cycle arrest
<i>GAS1</i>	growth arrest-specific 1	0.73	NS	cell proliferation, cell cycle arrest, apoptosis, cell morphogenesis

**Tabla II. Lista de genes seleccionados significativamente a las seis horas de tratamiento con el extracto. (tomada de Sirab y col., 2013)**

\* El extracto de *Serenoa repens* modifica la expresión de genes relacionados con la inflamación en las células epiteliales y estromales de BPH.

Además, evaluaron el efecto del extracto de *Serenoa repens* en los genes relacionados con la inflamación mediante un análisis de su expresión. El tratamiento con el extracto mostró una fuerte desregulación de los genes en las células epiteliales y del estroma. En las células epiteliales tratadas durante 6 meses se observó una regulación a la baja de IL1A (interleucina 1, alfa), IL1B (interleucina 1, beta), CXCL6 (quimiocina (motivo CXC) ) ligando 6), ALOX5 (araquidonato 5-lipoxigenasa), IL1R1 (receptor de interleucina 1, tipo I) y PTGS2 (prostaglandina-endoperoxido sintasa 2), comúnmente conocida como COX2), en cambio, NFKBIA (factor nuclear del polipéptido ligero kappa potenciador de genes) en el inhibidor de células B, alfa) se reguló a la alta.

En las células del estroma observaron una disminución de la regulación de IL6 (interleuquina 6), IL8 (interleuquina 8), NFKBIZ (factor nuclear del potenciador del gen del polipéptido ligero kappa en el inhibidor de células B, zeta) y TFRC (receptor de transferrina).

Otros investigadores como Vela-Navarrete y colaboradores (Vela-Navarrete et al., 2018) realizaron un metaanálisis que concluyó con que el extracto de *Serenoa repens* no mejoraba los síntomas del tracto inferior urinario o la tasa máxima de flujo urinario en comparación con el placebo en pacientes con HBP. En cambio, metaanálisis realizados previamente por el mismo grupo de investigadores demostró que el extracto de *Serenoa repens* mejora los síntomas del tracto inferior urinario y la tasa máxima de flujo urinario. Estos resultados aparentemente contradictorios pueden ser explicados ya que el metaanálisis previo incluía ensayos controlados aleatorizados (ECA) los cuales investigaban la marca Permixon, mientras que el metaanálisis posterior incluía varias marcas las cuales poseen distinta composición de extractos de *Serenoa repens*, ya que las técnicas de extracción pueden ser diferentes entre los fabricantes y puede afectar a la composición así como a la actividad biológica.

Por lo que se debe realizar la misma técnica de extracción validada y/o que tengan la misma composición química de principios activos para realizar un metaanálisis del extracto, ya que pueden variar significativamente las propiedades farmacocinéticas.

El presente estudio tenía como objetivo realizar un metaanálisis de todos los ensayos controlados aleatorizados disponibles y estudios observacionales prospectivos realizados con el medicamento Permixon (Extracto de *Serenoa repens*, 160mg), así como una revisión sistemática exhaustiva con la finalidad de proporcionar información sobre la eficacia y

tolerabilidad para el tratamiento con este medicamento de los síntomas del tracto inferior urinario asociados a HBP.

Otros autores previamente también han investigado sobre Permixon y el resumen de los resultados sobre este tema lo presentamos en la tabla III.

References	Arms (n)	Randomised Y/N/blind	Withdrawals, n (%)	Study duration, months	Age, years mean or range	RCTs				Study quality (DBQI score) <sup>1</sup>
						Change in IPSS from baseline, mean (SD)	Change in voids/night, mean (SD)	Change in QOL score <sup>2</sup> , mean (SD)	Change in Q <sub>max</sub> mL/s, mean (SD)	
Boccalossi et al. (1983) [28]	Permixon (11) Placebo (11)	Y Single blind	0	2	68	-	Permixon: -2.20 (1.62) Placebo: -1.00 (1.62)	-	Permixon: 4.13 (8.62) Placebo: 1.96 (8.62)	12
Emile et al. (1983) [29]	Permixon (15) Placebo (15)	Y Double blind	0	1	-	-	Permixon: -1.66 (1.94) Placebo: -0.34 (1.75)	-	Permixon: 3.37 (4.94) Placebo: 0.20 (3.79)	6
Champault et al. (1984) [30]	Permixon (55) Placebo (55)	Y Double blind	16 (15)	1	-	-	Permixon: -1.43 (1.17) Placebo: -0.48 (1.26)	-	-	14
Cukier et al. (1985) [31]	Permixon (70) Placebo (76)	Y Double blind	22 (13)	3	69	-	Permixon: -1.10 (1.62) Placebo: -0.50 (1.56)	-	-	12
Tasca et al. (1985) [32]	Permixon (14) Placebo (13)	Y Double blind	3 (10)	2	61	-	Permixon: -2.60 (1.62) Placebo: -1.20 (1.68)	-	Permixon: 3.30 (5.72) Placebo: 0.60 (3.23)	9
Pannunzio et al. (1986) [33]	Permixon (30) OHPC (30) <sup>2</sup>	Y NR	0	2	64	-	-	-	Permixon: 5.1 (13.66) OHPC: 2.2	10
Reece Smith et al. (1986) [34]	Permixon (33) Placebo (37)	Y Double blind	10 (13)	3	67	-	Permixon: -1.00 (1.59) Placebo: -1.00 (1.65)	-	-	10
Dathe and Schmid (1991) [35]	Permixon (24) Permixon (90 mg/day) (25)	NR	-	6 (24 weeks)	-	-	-	-	-	11
Descotes et al. (1995) [36]	Permixon (82) Placebo (94)	Y Double blind	39 (18)	1	66	-	Permixon: -0.67 (1.05) Placebo: -0.32 (0.81)	-	Permixon: 3.40 (14.00) Placebo: 1.10 (11.2)	17
Carraro et al. (1996) [37]	Permixon (467) Finasteride (484)	Y Double blind	147 (14)	6	64	Permixon: -5.8 (8.0) SARI: -6.20 (7.78)	-	Permixon: -1.38 (1.82) SARI: -1.00 (8.31)	Permixon: 2.68 (6.36) SARI: 3.20 (7.88)	21
Stepanov et al. (1999) [38]	Permixon BID (45) Permixon OD (47)	Y Double blind	5 (10) 3 (6)	3	67	BID: -6.40 (5.40) OD: -6.50 (5.90)	-	BID: -1.00 (8.31) OD: -1.10 (9.01)	BID: 1.80 (20.09) OD: 1.40 (18.99)	19
Giannakopoulos et al. (2002) [39]	Permixon BID (50) Permixon TID (50)	Y Double blind	-	6	64	BID: -7.60 (1.94) TID: -8.48 (2.15)	-	BID: -0.52 (0.86) TID: -0.62 (0.90)	BID: 2.80 (1.95) TID: 4.54 (1.80)	22
Debruyne et al. (2002) [40]	Permixon (269) Tamsulosin (273)	Y Double blind	54 (15.4) 56 (15.8)	12	66	Permixon: -4.40 (5.50) Tamsulosin: -4.40 (5.06)	-	-	Permixon: 1.90 (4.80) Tamsulosin: 1.80 (4.82)	25
Vela Navarrete et al. (2003) [41]	Permixon (16) Control (19)	Y NR	-	3	50-75	-5.10 (6.38)	-	-	-	17
Latif et al. (2015) [42]	Permixon (102) Tamsulosin (104)	Y Double blind	Permixon: 19 (18) Tamsulosin: 18 (17)	3	45-85	Permixon: -4.28 (5.55) Tamsulosin: -6.56 (5.55)	-	Permixon: -0.87 (1.21) Tamsulosin: -1.29 (0.12)	Permixon: 1.77 (4.65) Tamsulosin: 2.09 (4.54)	24

BID, twice daily (bis in die); NR, Not reported; OD, once daily; OHPC, hydroxyprogesterone caproate; TID, thrice daily (ter in die). \*QOL question of the IPSS questionnaire. <sup>1</sup>Scores on the Quality Index range from 0 to 27, with higher scores indicating greater quality. <sup>2</sup>Results for the comparator arm with OHPC are provided in the table for completeness but are not included in the meta-analysis.

**Tabla III. Resumen de los resultados obtenidos en el tratamiento con Permixon y el placebo (tomada del artículo de Vela-Navarrete y colaboradores de 2018)**

En cualquier caso, coinciden que en el tratamiento con Permixon producía una mejora clínica significativa en la calidad de vida del paciente, un aumento la tasa máxima de flujo urinario y menos episodios de nicturia según el IPSS. El medicamento tiene muy buena tolerabilidad ya que las RAM son muy escasas y leves, además de no producir ningún efecto negativo en la función sexual. A corto plazo tiene un efecto similar al de la Tamsulosina y Finasterida para tratar los síntomas del tracto inferior urinario (Novara et al., 2016). Cabe destacar la mayor prevalencia de trastornos de la eyaculación asociados a los bloqueadores  $\alpha$ , esto repercute de

manera negativa en la calidad de vida de los pacientes, además que se ha visto que los tratamientos que afectan a la función sexual se relaciona con una menor adherencia.

En cuanto a la composición del extracto lipoesterólico, Governa y colaboradores (Governa et al, 2016) se centraron en evaluar la actividad de los compuestos químicos que constituyen el extracto. Demostraron que el  $\beta$ -sitosterol solo inhibía la enzima  $5\alpha$ -reductasa en el tejido de la próstata de hamster. Con respecto a los ácidos grasos concluyeron que la longitud de la cadena y el estado de saturación del ácido graso influye en la inhibición de la enzima. Los compuestos con cadena corta y saturada mostraron actividad frente a ambas isoformas mientras que los compuestos con cadenas insaturadas fueron más potentes y selectivos frente a la isoforma tipo 1 de la enzima  $5\alpha$ -reductasa. El ácido linoleico es el más potente aunque al ser más abundante se espera que sea más activo.

La gran mayoría de los estudios especulan que la enzima  $5\alpha$ -reductasa es inhibida por los ácidos grasos debido a que estos modifican la composición de la membrana celular con la cual está relacionada funcionalmente la enzima (Abe et al., 2009). También plantearon una hipótesis en la que los ácidos grasos podrían unirse a la enzima mediante interacciones hidrófobas, de esta manera los componentes del extracto compiten con la testosterona por el sitio activo de la enzima. Para llevar a cabo este estudio se realizaron estudios de modelado molecular y acoplamiento, en los que fue posible acoplar todos los esteroides y lípidos del extracto de *Serenoa repens* al sitio activo de la enzima  $5\alpha$ -reductasa, lo que permitió calcular la afinidad de enlace y realizar una hipótesis del efecto que tendría el extracto en el tratamiento de HBP.

Para evaluar la eficacia y seguridad de *Serenoa repens*, Ye y colaboradores (Ye et al., 2019) realizaron un estudio doble ciego controlado con placebo, en 354 pacientes con síntomas del tracto urinario inferior asociados a HBP. El estudio duró 24 semanas y a los pacientes se les asignó aleatoriamente el extracto de *Serenoa repens* 320mg/día o el placebo. Se planificaron 5 visitas, una inicial y a las 2, 4, 12 y 24 semanas. Para evaluar la eficacia se tomaron los cambios en la puntuación de síntomas de próstata (IPSS) y el flujo urinario máximo, así como el volumen de la próstata, la frecuencia urinaria, los niveles de antígeno prostático específico total, síntomas de evacuación, síntomas de almacenamiento, la puntuación de calidad de vida, un cuestionario de la función sexual masculina y la puntuación del Índice Internacional de Función Eréctil.

Estos autores vieron que el extracto de *Serenoa repens* tiene efectos antiandrogénicos y estrogénicos junto con una disminución de la globulina transportadora de hormonas sexuales,

antiinflamatorios, inhibitorios de la enzima de 5  $\alpha$ -reductasa, colinoceptores muscarínicos, receptores de dihidropiridina y receptores vaniloides, así como neutraliza los radicales libres.

Los resultados obtenidos fueron positivos ya que la calidad de vida, los síntomas de evacuación y almacenamiento, la frecuencia y el flujo urinario máximo mejoraron significativamente, esto confirmó el efecto inhibitorio de los receptores adrenérgicos  $\alpha$ 1. Por otra parte, el volumen prostático y urinario no mejoró. En el grupo placebo se mejoró de una forma muy débil la calidad de vida y las puntuaciones de evacuación y almacenamiento, por el contrario el flujo urinario máximo no mejoró. La mejora producida por *Serenoa repens* tiende a ser mayor con el tiempo y es bien tolerada. Hay algunos autores que describen que la monoterapia con *Serenoa repens* no es superior al placebo debido a la calidad variada de los diferentes extractos de *Serenoa repens* (Ooi, Pak., 2017). Uno de los factores muy importantes que definen una buena tolerancia es la función sexual, ya que los medicamentos alternativos para el tratamiento de HBP como los bloqueadores alfa-adrenérgicos y los inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa presentan efectos negativos sobre la función sexual, en cambio *Serenoa repens* mejoró la función sexual y eréctil masculina. Yang SR et al descubrieron que *Serenoa repens* daba lugar a niveles más altos de monofosfato de guanosina cíclica producidos al aumentar la expresión del ácido ribonucleico mensajero para la sintetasa de óxido nítrico inducible, también producía la supresión de la actividad de la fosfodiesterasa-5 en los músculos lisos del cuerpo cavernoso, y que esto producía la relajación de los cuerpos cavernosos por lo que aumentaba la respuesta del pene a la estimulación en modelos de conejos y ratas( Yang et al., 2013) .

Otra opción podría ser que la mejoría de la función urinaria diera lugar a una mejora de la función sexual, ya que los síntomas del tracto urinario inferior es un factor de riesgo para la disfunción eréctil.

Suzuki y colaboradores(Suzuki et al., 2009) realizaron una extensa revisión sobre las acciones farmacológicas, los mecanismos de acción más conocidos y los ensayos clínicos del Permixon (extracto de *Serenoa repens*,320mg) en comparación otros medicamentos, como Finasterida.

Se ha demostrado que el extracto de *Serenoa repens* posee efectos antiandrogénicos, antiinflamatorios, antiproliferativos y la unión significativa a varios receptores farmacológicos presentes en el tracto urinario inferior.

#### -Efecto antiandrogénico:

Algunos andrógenos están implicados en el crecimiento y el desarrollo de la glándula prostática. Uno de ellos es la dihidrotestosterona(DHT) la cual proviene de la conversión de la testosterona mediada por la enzima 5 $\alpha$ -reductasa. Esta enzima presenta dos isoformas que son la 5 $\alpha$ -reductasa 1 y la 5 $\alpha$ -reductasa 2, y que todavía no se ha dilucidado sus correspondientes funciones.

Se demostró que el extracto de *Serenoa repens* inhibió ambas isoformas de la enzima de forma no competitiva (Weisser et al., 1996), en cambio Finasterida por ejemplo inhibió solo la 5 $\alpha$ -reductasa 2 de forma competitiva. Muchos de los componentes del extracto tuvieron efecto antiandrogenico, el Acido linoleico y el ácido láurico inhibieron las dos isoformas de la enzima, el ácido oleico inhibió solo a la 5 $\alpha$ -reductasa 1 y el ácido mirístico inhibió a la 5 $\alpha$ -reductasa 2. Sin embargo, el ácido esteárico, el ácido palmítico, los acidos grasos esterificados, los alcoholes y los esteroides fueron inactivos frente ambas isoformas(Raynaud et al., 2002).

Algunos autores demostraron que el tratamiento con el fármaco Permixon (320mg/día) producía en la región periuretral del tejido prostático la disminución de la dihidrotestosterona y un aumento de testosterona en pacientes con HBP, por lo que tomaron como sugerencia que podría inhibir a la 5 $\alpha$ -reductasa prostática(Di Silverio et al., 1998).

Otros autores describen la inhibición de la unión de la dihidrotestosterona a su receptor, esta inhibición se producía mayormente en los receptores androgénicos citosólicos y no en los receptores androgénicos nucleares (Sultan et al., 1984).

#### - Efecto antiinflamatorio:

En la HBP se observó con frecuencia inflamación. El extracto de *Serenoa repens* presentó un efecto antiinflamatorio y anti-edematosos in vivo, se demostró que los compuestos lipófilos ácidos del extracto inhibían la biosíntesis de metabolitos producidos por la 5- lipooxigenasa y la ciclooxigenasa (Breu et al., 1992).

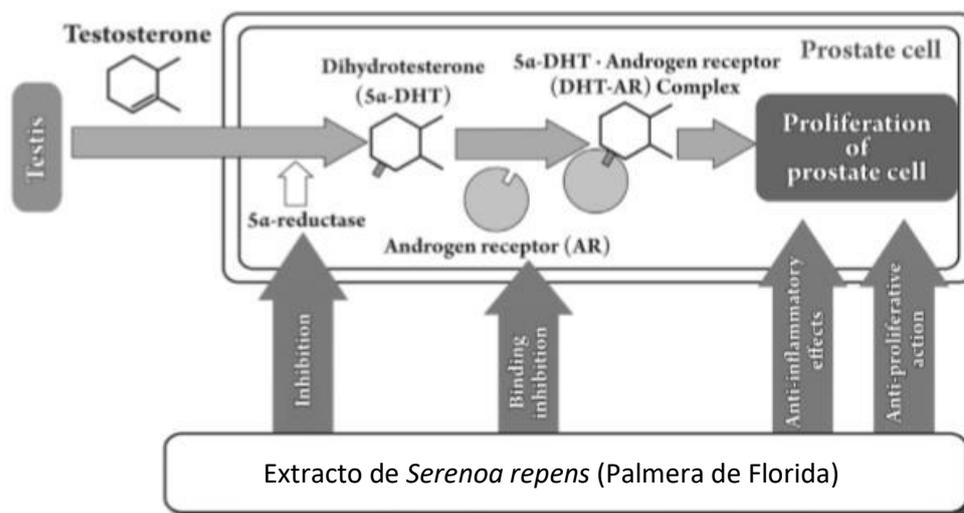
Para demostrar el efecto antiinflamatorio se realizó un estudio en el que se comparó un grupo control y un grupo tratado con extracto de *Serenoa repens*(Permixon) en pacientes con HBP. Pasados 3 meses de tratamiento con el extracto, se observó una disminución en los niveles de factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$  e interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), así como una mejoría en la puntuación internacional de los síntomas de la próstata(IPSS).

-Efecto antiproliferativo:

En la próstata adulta sana hay un equilibrio entre la proliferación celular y la apoptosis, estando bien regulado este equilibrio y siendo estos índices bajos. Por el contrario, en la HBP este equilibrio no está bien regulado, la proliferación celular superaba a la apoptosis en el epitelio y estroma de los tejidos humanos de HBP. Cabe destacar que el índice de apoptosis es el mismo en el tejido de HBP y la próstata normal, y siendo el índice de proliferación celular significativamente mayor en el tejido de HBP en comparación con la próstata normal tanto en el epitelio como en el estroma.

Para demostrar este efecto antiproliferativo, se tomaron tejidos de HBP tratado con extracto de *Serenoa repens*(Permixon) durante un periodo de 3 meses y tejidos no tratados. El resultado fue la disminución del índice de proliferación y el aumento del índice de apoptosis en el tejido de HBP tratado con el extracto de *Serenoa repens*.

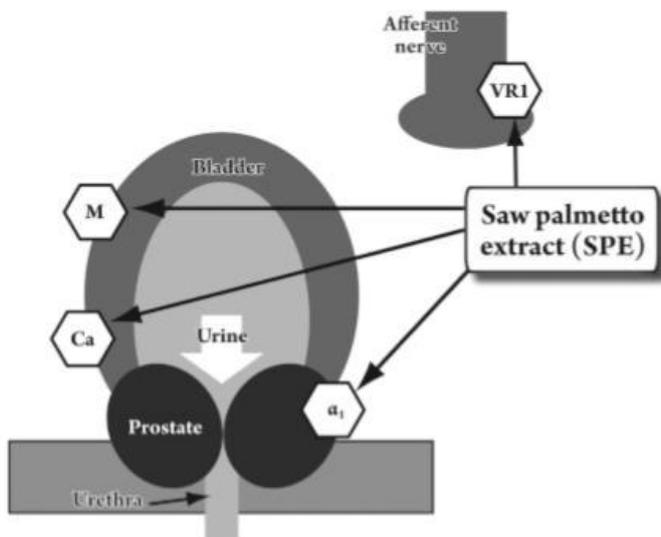
Además se demostró que inhibía los efectos de la prolactina y los andrógenos en el crecimiento de la próstata lateral de rata, por lo que al inhibir algunos pasos de la transducción de señales del receptor de prolactina podría bloquear el crecimiento de la próstata inducido por prolactina. Estos resultados los hemos esquematizado en la Figura 5.



**Figura 5. Mecanismos de acción farmacológica del extracto de *Serenoa repens*. Incluyen efectos antiandrogénicos, como la inhibición de la 5α-reductasa I y II y la inhibición de la unión de la dihidrotestosterona (DHT) a los receptores de andrógenos citosólicos, los efectos antiproliferativos y los efectos antiinflamatorios. (Tomado del artículo de Suzuki y colaboradores de 2009).**

-Efectos sobre los receptores farmacológicos en el tracto urinario inferior:

In vivo: el tratamiento con el extracto de *Serenoa repens* produjo la disminución de receptores muscarínicos situados en la glándula submaxilar y la vejiga de rata. Esto sugiere que la administración oral del extracto afecta específicamente a los receptores adrenergicos- $\alpha_1$ , muscarínicos y 1,4-dihidropiridina en el tracto urinario inferior. También se ha visto que podría afectar a los receptores vainilloides de la vejiga(figura 6) La razón de que sea más específico del tracto urinario inferior podría ser que la próstata está compuesta de gran cantidad de ácidos grasos libres por lo que se esperaría que las sustancias lipófilas presentes en el extracto se acumulasen en la próstata antes que en otros tejidos. Por lo que esto indicaría que el extracto de *Serenoa repens* a dosis clínicas actúa de manera directa sobre receptores farmacológicos presentes en el tracto urinario inferior, mejorando así la disfunción urinaria asociada a la HBP y vejiga hiperactiva.



**Figura 6. Actividades de unión propuestas del extracto de *Serenoa repens* para receptores farmacológicos en el tracto urinario inferior (vejiga y próstata). M: receptor muscarínico, VR1: receptor vainilloide, Ca: receptor 1,4dihidropiridina,  $\alpha_1$ :  $\alpha_1$ -adrenérgico (Tomado del artículo de Suzuki y colaboradores de 2009).**

Otros ensayos realizados comparando *Serenoa repens* con Finasterida en hombres con HBP con diferente tiempos de duración y con distinto número de pacientes (dos de los ensayos tuvieron un período muy corto de evaluación e incluyó a un número muy limitado de pacientes, al igual

que los ensayos controlados con placebo, mientras que los otros dos ensayos tuvieron períodos de evaluación largos entre 6-12 meses e incluyeron suficientes pacientes.

El resultado que se obtuvo fue que tanto el extracto como la Finasterida mejoraron la calidad de vida, disminuyendo el IPSS y aumentaron la tasa máxima de flujo urinario. Con respecto al volumen de la próstata y los niveles séricos de PSA no fueron modificados con el uso del extracto, pero ambos disminuyeron con el uso de Finasterida. Se realizó un cuestionario sobre la función sexual y salió favorecido el extracto de *Serenoa repens* ya que recibió menos quejas de producir impotencia y disminución de la libido. Los dos tratamientos aliviaron los síntomas en dos tercios de los pacientes con HBP.

En otras investigaciones donde la comparación fue entre el extracto(Permixon) y Tamsulosina., fueron tratados 811 hombres con HBP de los cuales a 704 se les asignó un tratamiento al azar, recibirían extracto a una dosis de 320mg/día ó Tamsulosina a una dosis de 0,4mg/día. Tras pasar 12 meses se evaluaron varios parámetros. En ambos disminuyeron el IPSS, aumentó la tasa de flujo urinario máximo y el PSA no mostró variaciones. El volumen de la próstata disminuyó con el tratamiento con el extracto y aumentó con el tratamiento con Tamsulosina. Por lo que se demostró que ambos tratamientos eran eficaces en el tratamiento de HBP.

No se han encontrado interacciones medicamentosas pero mostró una inhibición fuerte de la actividad metabólica de CYP3A4, 2D6 y 2C9.

Siguiendo con los estudios comparativos, Latil y colaboradores(Latil et al, 2015) realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado con Tamsulosina, se realizó en 206 hombres con síntomas del tracto inferior urinario asociados a HBP. Estos pacientes se dividieron en dos grupos, un grupo recibió 320mg del extracto de *Serenoa repens* y el grupo control recibió 0,4mg de Tamsulosina durante 3 meses. Por medio de un método no invasivo, el día 1 y el día 90 se recolectó la primera corriente de orina después del examen rectal digital, con el fin de cuantificar el ARNm de los 29 marcadores de la inflamación más importantes en la HBP y la proteindetección en orina, dicho ARNm se extrajo de las células epiteliales prostáticas que se descascaron en el lumen de la glándulas y el fluido plasmático seminal posteriormente al examen rectal digital.

Se centraron en genes apagados, reducidos y de menor aumento, se observó una actividad antiinflamatoria del extracto de *Serenoa repens* en el 73,3% de los genes, en cambio la Tamsulosina ejerció su actividad antiinflamatoria en el 26,6% de los genes.

Se vió que tras el tratamiento con el extracto de *Serenoa repens* se redujeron las expresiones de proteínas medias de MCP-1/ CCL2 e IP-10/CXCL10, mientras que con el tratamiento con Tamsulosina aumentaron ligeramente. La proteína MIF se expresó en todas las muestras y un alto porcentaje de los pacientes que fueron tratados con el extracto de *Serenoa repens* experimentaron una significativa disminución de la proteína MIF.

MCP-1(proteína-1 quimiotáctica de monocitos) es una proteína quimiotáctica codificada por CCL2 y que desempeña un papel crítico en la activación y reclutamiento de monocitos y macrófagos en enfermedades inflamatorias. Las glándulas prostáticas secretan líquido prostático, el cual en su contenido la proteína MCP-1/ CCL2 es la más elevada. La proteína MCP-1/ CCL2 produce la estimulación de las células epiteliales de la próstata, lo que produce un incremento de la proliferación celular, conduciendo al aumento de la próstata.

El extracto de *Serenoa repens* genera una regulación negativa de MCP-1/ CCL2 así como la disminución de la expresión en líneas celulares epiteliales y estromales.

IP-10(proteína-10 inducible por Interferón  $\gamma$ ) codificada por CXCL10, desempeña un papel fundamental en el tráfico de monocitos y células T activadas. Las células fibroblásticas del estroma de la próstata pueden segregar citocinas MCP-1 / CCL2 e IP-10 / CXCL10 que pueden producir el reclutamiento y activación de células T CD4 en la próstata inflamada, esto genera una respuesta inmunitaria que produce destrucción tisular y favorece el desarrollo de la HBP.

Por lo que el extracto de *Serenoa repens* podría prevenir la progresión de los síntomas del tracto urinario inferior asociados a HBP ya que produce una regulación a la baja de MCP-1/ CCL2 e IP-10/ CXCL10.

La proteína MIF es una citocina de células T, posee un papel clave como mediador de la inmunidad innata y citocina inflamatoria pleiotrópica. Promueve la quimiotaxis, es decir, la migración celular dirigida y presenta un papel fundamental en el reclutamiento de leucocitos inflamatorios y aterogénicos, otro papel es contrarrestar la supresión glucocorticoide de las respuestas de las células inmunitarias.

El extracto de *Serenoa repens* produce una disminución de la expresión de MIF, esto sugiere que este puede ser uno de los mecanismos por el cual se llega al efecto antiinflamatorio, ya que MIF puede generar un microambiente inflamatorio.

De forma paralela la proteína HIF1A disminuyó tras el tratamiento con el extracto de *Serenoa repens*, esto condujo a la reducción del nivel de la proteína MIF en células T CD4 humanas.

En ambos grupos se obtuvo una mejora de la puntuación de los síntomas, sin embargo se obtuvieron mejores resultados en el grupo tratado con el extracto. Centrándonos en este grupo se observó que los resultados habían sido mejores en los pacientes con niveles altos de MIF inicial, lo que sugiere que el extracto es más efectivo en pacientes con mayor expresión de MIF y mayor IPC.

Geavlete y colaboradores (Geavlete et al, 2011) le han atribuido un efecto antiandrogénico, antiinflamatorio y antiproliferativo-proapoptótico mediado por la inhibición de los factores de crecimiento.

En sus estudios in vitro sobre el extracto de *Serenoa repens*, han descrito la inhibición dosis dependiente de la unión de la dihidrotestosterona a los receptores citosólicos y nucleares y en ensayo in vitro en cultivos de células epiteliales y fibroblastos, demostraron que el extracto inhibía a las dos isoformas de la 5 $\alpha$ -reductasa, tanto a la tipo 1 como a la tipo 2. Este efecto variaba entre los distintos extractos presentes en el mercado debido a la desigualdad cuantitativa y cualitativa de los principios activos entre unos y otros.

Han demostrado también el efecto antiinflamatorio y anti-edematoso del extracto, ya que produce la inhibición de la ciclooxigenasa y la 5-lipoxigenasa.

Otros mecanismos que describen son: la modulación de la apoptosis a través de factores de crecimiento, la modulación de las vías de transducción de señales de prolactina y bloquear el efecto de la prolactina en la fosforilación dependiente de la proteína quinasa C de un canal de potasio.

En sus estudios también demostraron que El extracto de *Serenoa repens* disminuye la nocturia en comparación con el placebo.

Se realizaron estudios de corto, medio y largo plazo en los que la puntuación total de síntomas de próstata internacional (IPSS) mejoró significativamente durante 6, 12 y 24 meses de seguimiento.

La puntuación de calidad de vida mostró un aumento a los 6 meses, en cambio también se describieron en otros estudios una disminución significativa entre los 9 y 24 meses (Sinescu et al., 2011). Algunos estudios describen un aumento insignificantes del flujo urinario máximo, mientras que otros registran un aumento significativo en un tratamiento prolongado. Aunque en la mayoría de los estudios se describe una mejoría de los síntomas asociados a la HBP. El problema principal con respecto al extracto de *Serenoa repens* era que existen estudios en los

cuales no se muestra una superioridad significativa del extracto sobre un control con placebo. Actualmente en seis países europeos se ha realizado un estudio TRIUMPH, donde se demostró que la monoterapia con el extracto de *Serenoa repens*, con bloqueadores  $\alpha_1$  y con inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa producía una mejora de los síntomas urinarios en comparación con la espera vigilante. También se mostró la superioridad del extracto de *Serenoa Repens* lipoesteroideo(Permixon) frente a Tamsulosina 0,4mg/día en la disminución de LUTS en pacientes con HBP después de un tratamiento de 3 a 12 meses en un estudio aleatorizado PERMAL. El estudio FLUX describió una mejora en la calidad de vida, en el IPSS y el flujo urinario máximo después del tratamiento de 12 meses con Prostatamol. En este ensayo no había grupo el cual fuera tratado con placebo ya que no sería ético la falta de tratamiento a largo plazo en los pacientes pertenecientes a este grupo (Sinescu et al. 2011).

Sobre la función eréctil, El tratamiento con extracto de *Serenoa repens* ha mostrado una mejora significativa en el índice internacional de puntuación de la función eréctil. En cambio, se ha asociado a los inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa estados de disfunción eréctil y disminución de la libido, con los bloqueadores  $\alpha_1$  se ha asociado una eyaculación de volumen reducido y una eyaculación retrógrada por lo que los pacientes con HBP con alguno de estos tratamientos presentan insatisfacción.

En otro estudio de Latil y colaboradores (Latil et al., 2012) se basaron en los mecanismos por los que el extracto liposterólico hexánico de *Serenoa repens* puede prevenir que los leucocitos se infiltren en la hiperplasia benigna de próstata, estudiando el impacto que tiene sobre la proteína 1 quimioatrayente de monocitos / ligando 2 de quimiocina (motivo CC) (MCP-1 / CCL2) y Molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1) para ver la expresión in vitro.

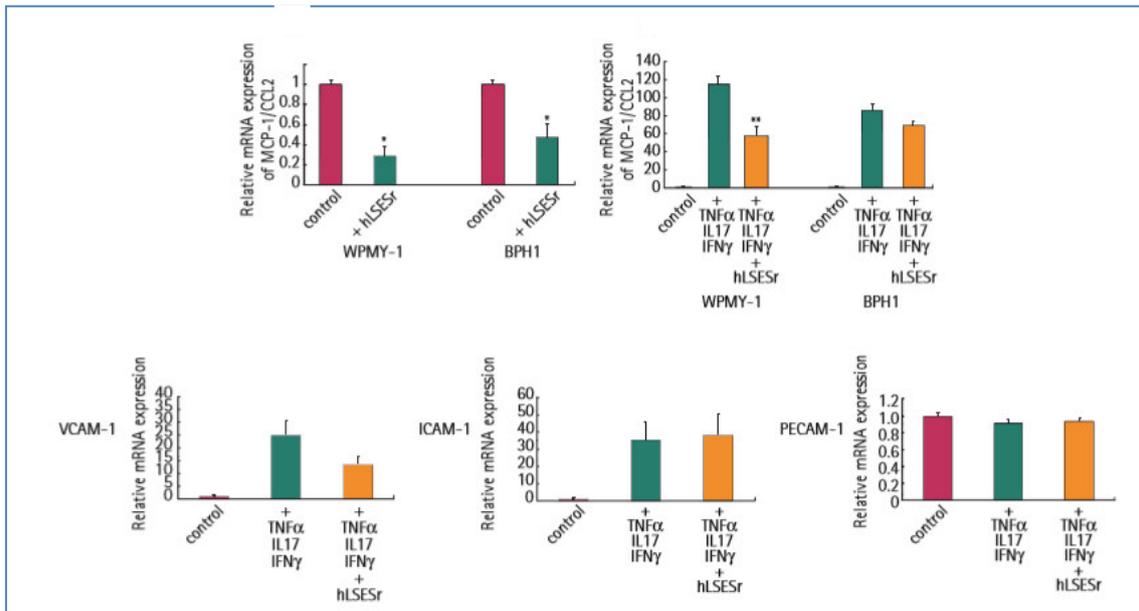
En muestras de HBP se han encontrado infiltración de células mononucleares y se ha demostrado la correlación entre la inflamación, el volumen de la próstata y el índice internacional de síntomas de la próstata.

La composición principal de los infiltrados inflamatorios crónicos son células T activadas y macrófagos que producen citocinas, estas pueden promover el crecimiento fibromuscular en la HBP.

El tratamiento con el extracto produjo la disminución de la expresión del ARNm de MCP-1 / CCL2 tanto en las células epiteliales HBP como en las células miofibroblásticas WPMY-1.

Las citoquinas (interferón- $\gamma$  / interleucina-17 / TNF- $\alpha$  [IFN- $\gamma$  / IL-17 / TNF- $\alpha$ ]) indujeron el aumento en el ARNm de MCP-1 / CCL2 en células HBP y células WPMY-1. El extracto atenuó el efecto de las citoquinas en ambos tipos de células. (

El tratamiento con el extracto de células WPMY-1 estimuladas con citoquinas redujo los niveles de ARNm de VCAM-a, en cambio los niveles de ICAM-1 y de PECAM-1 no se vieron modificados(fig7).



**Figura 7. Comparación de la variación de la expresión de diferentes parámetros entre grupos tratados con el extracto y grupos placebo (tomada del artículo de Latil y colaboradores de 2012)**

## 4.2. Alopecia androgénica

Algunos autores demostraron que los factores críticos en la pérdida del cabello son moléculas involucradas en los procesos apoptóticos como la proteína pro-apoptótica(bax), la proteína anti-apoptótica(Bcl-2), el factor de crecimiento transformante  $\beta$ 2(TGF- $\beta$ 2) y la caspasa 3 escindida. El factor más crítico es el TGF- $\beta$ 2 que favorece la entrada de la célula en la fase catágena del ciclo capilar.

El extracto impidió la inducción de la proteína pro-apoptótica(bax), de TGF- $\beta$ 2, caspasa 3 escindida y la reducción de la proteína anti-apoptótica(Bcl-2) (Zhu et al., 2018).

Se ha visto que *Serenoa repens* tiene efecto inhibidor de la enzima 5- $\alpha$ -reductasa y es un remedio para la alopecia androgénica que está ganando popularidad actualmente (Murugusundram., 2009).

El extracto liposterólico de *Serenoa repens* y el  $\beta$ -sitosterol que es un esteroide presente en el extracto, mostraron tener un efecto positivo en el tratamiento de la alopecia androgénica (Bassino et al., 2019).

El extracto de *Serenoa repens* tiene efecto antiinflamatorio, el ácido carnitínico y tímico modifican la expresión de marcadores moleculares de la inflamación en un sistema in vitro. Por lo que la combinación del bloqueo de los procesos inflamatorios e inhibidores de la enzima 5- $\alpha$  reductasa podría presentar un enfoque novedoso en el tratamiento de la alopecia androgénica (Chittur et al., 2011).

## 5. DISCUSIÓN

### 5.1. Alteraciones prostáticas

Hoy en día en que está aumentando la población mayor de 60 años, hay muchos hombres polimedcados y con síntomas del tracto inferior urinario asociado a la hiperplasia benigna de próstata (HBP), por lo que para tratar estos síntomas es importante un tratamiento en el cual las interacciones y las reacciones adversas estén muy limitadas.

Hay una clasificación, Fit For The Aged (FORTA) que menciona los diferentes medicamentos para mejorar su calidad y los criterios de valoración clínica (Pazan et al., 2019), en ella se indica que los bloqueadores  $\alpha_1$  (Tamsulosina y Silodosina) son de uso cuidadoso o cuestionable en personas mayores y aconseja la búsqueda de otra alternativa. Con otros bloqueadores como Doxazosina, Alfuzosina y Terazosina se aconseja la búsqueda de otra alternativa con un perfil de seguridad y eficacia más adecuado para las personas de mayor edad. Los fármacos más usados para patologías prostáticas se clasificaron como "LUTS-FORTA", entre los cuales se encuentran el extracto de *Serenoa repens* y otros fitofármacos. (Vela-Navarrete et al., 2018)

Aunque se han estudiado profundamente, aún no se han comprendido totalmente los mecanismos de acción farmacológicos de los extractos de *Serenoa repens* en HBP. Hoy en día se le atribuye a los principios activos del extracto de *Serenoa repens* efectos antiinflamatorios, anti-androgénicos, anti-proliferativos y anti-edematosos sobre las células de la próstata. Se observó que a nivel molecular se producía la unión a receptores del tracto urinario inferior, como los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$ , a los receptores de 1,4 dihidropiridina, a los receptores

adrenérgicos  $\alpha_1$  y a los receptores vainiloides. Principalmente, la actividad anti-androgénica se debe a la inhibición de las isoenzimas tipo 1 y tipo 2 de la 5 $\alpha$ -reductasa, además parece que los efectos antiinflamatorios se deben a la modulación de la expresión de los genes relacionados con la inflamación(Saidi et al, 2017). El estudio de expresión génica indicó que el extracto de *Serenoa repens* interfiere en los genes pertenecientes a la apoptosis, la respuesta inmune y a las vías de proliferación celular, a las 6 de tratamiento fue cuando se observó el número máximo de genes desregulados(Sirab et al., 2013).

Cabe destacar que los métodos de extracción pueden llegar a influir en gran medida a la acción farmacológica en el tratamiento de la HBP ya que puede haber diferencias significativas en la composición de los distintos extractos y esto puede ser una de las razones por la cual hay diferencias en los distintos estudios (Saidi et al, 2017).

Debido a la gran variedad de preparaciones de *Serenoa repens*, que como hemos comentado anteriormente, presentan una composición diferente, con influencia en la eficacia del extracto. Sería ideal identificar los principios activos y establecer una preparación que presente perfiles de eficacia y seguridad óptimos. Algunos estudios demostraron la no superioridad del extracto en comparación con el placebo. En cambio, otros estudios han demostrado la superioridad del extracto frente al placebo y otros medicamentos prescritos para el tratamiento de HBP. Por lo tanto hay que realizar estudios clínicos diseñados adecuadamente para determinar el potencial real del extracto de *Serenoa repens* en pacientes con HBP(Suzuki et al.,2019)

Hasta hoy, no se han observado efectos adversos graves ni interacciones con otros fármacos administrados de manera conjunta al extracto de *Serenoa repens*. Además, la terapia farmacológica para la HBP como Finasterida o Tamsulosina se asocia a mas efectos adversos relacionados con la disfunción sexual que el tratamiento con el extracto de *Serenoa repens*(Saidi et al, 2017).

## **5.2. Alopecia androgénica**

Hasta la fecha, para tratar la pérdida de cabello se han usado muchos extractos de plantas en Europa, Estados Unidos y China. El extracto de *Serenoa repens* es uno de los más comunes debido al efecto antiandrogénico, antiinflamatorio y antiproliferativo que presenta.

El extracto liposterólico de *Serenoa repens* es más efectivo en la inhibición de la enzima 5 $\alpha$ -reductasa en comparación con la finasterida la cual es muy usada en clínica. En cuanto a los efectos que produce sobre el crecimiento celular y la regeneración del cabello en modelos

animales in vivo no estaban claros. Por lo que se investigaron los efectos del extracto de *Serenoa repens* sobre la regeneración de cabello in vivo y el crecimiento de células HACAT del pelo in vitro, aclarando así los mecanismos relacionados.

En modelos de ratones con pérdida de cabello inducidos por DHT mostraron que el tratamiento con el extracto de *Serenoa repens* puede promover la regeneración y reparación del cabello y aumentar la proliferación de células HACAT.

Se demostró que el extracto se puede usar para el tratamiento de pérdida del cabello y enfermedades inflamatorias de la piel como la dermatitis atópica. Se descubrió que el tratamiento con el extracto aumenta significativamente las viabilidades de las células HACAT en comparación con estas células inducidas por DHT a las 24h, 48h y 72h.

En los estudios realizados, los efectos del extracto fueron similares a los de finasterida. Los resultados obtenidos sugieren que dentro de los papeles protectores del extracto de *Serenoa repens* en la pérdida del cabello, está involucrada la vía de señalización mitocondrial (Zhu et al., 2018).

Hoy en día *Serenoa repens* es una buena propuesta como alternativa natural a los tratamientos convencionales para tratar la alopecia androgénica (Wessagowit et al., 2016).

En algunos estudios se compararon los efectos de *Serenoa repens* con una mezcla de N-acetilglucosamina (NAG) y proteínas de la leche ( $\beta$ -lactoglobulina +  $\alpha$ -lactoalbúmina; Lac). NAG es el precursor del ácido hialurónico.

Más concretamente estudiaron el papel de *Serenoa repens* y N-acetilglucosamida (NAG) / Lac en la regulación de la interferencia paracrina entre el endotelio y las células de la papila dérmica del folículo.

Mostraron que *Serenoa repens* es más potente que NAG / Lac para promover la tubulogénesis y la producción endotelial de el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

*Serenoa repens* protege el endotelio vascular del estrés oxidativo, aumenta la expresión de  $\beta$  catenina en células de la papila dérmica del folículo humano (FDPC) y previene la expresión de 5- $\alpha$  reductasa tipo 2 inducida por testosterona.

*Serenoa repens* y NAG / Lac impidieron la peroxidación lipídica, en cambio NAG / Lac fueron efectivos en la producción de interleucina 1 $\beta$ . *Serenoa repens* y NAG / Lac afectaron a la

permeabilidad de células endoteliales microvasculares humanas (HMVEC) y al contenido de proteínas de unión estrecha.

Estos resultados revelaron que estos compuestos podrían reducir la resistencia del endotelio vascular.

Algunos investigadores vieron la actividad de suplementos nutricionales, mostrando que un suplemento en la dieta con omega 3, omega 6 y antioxidantes actúa favorablemente en la pérdida de cabello en la mujer ya que mejora la densidad del cabello, reduce el porcentaje de telógenos y aumenta la proporción de cabello anágeno.

Wessagowit y colaboradores(Wessagowit et al., 2016) sugirieron el uso del extracto de *Serenoa repens* por vía tópica en pacientes varones que no toleran los efectos secundarios de los medicamentos usados para tratar esta patología.

En trabajos de Chittur y colaboradores(Chittur et al., 2011) mostraron que el extracto de *Serenoa repens* enriquecido con ácidos grasos y fitoesteroles, bloquea las isoformas 1 y 2 de la enzima 5- $\alpha$  reductasa.

Otros investigadores como Zhu y colaboradores(Zhu et al., 2018) demostraron en modelos de ratón que el extracto liposterólico de *Serenoa repens* promueve la reparación y regeneración del cabello mediante la activación de la señalización de TGF- $\beta$  y la vía mitocondrial.

## **6.CONCLUSIONES**

1- Según la Agencia Europea del Medicamento(EMA), únicamente el extracto hexánico (lipídico) del fruto de *Serenoa repens* es un medicamento de reconocida eficacia, bien establecido y aceptable. Por el contrario, los extractos etanólicos y los obtenidos por extracción supercrítica de CO<sub>2</sub> no presentan evidencia clínica como para justificar su uso como medicamento.

2- Los datos clínicos existentes determinan que el extracto sea usado como terapia de primera línea para el tratamiento de los síntomas del tracto urinario inferior(LUTS), ya que se obtienen mejoras significativas y presenta un perfil favorable de seguridad.

3- A pesar de toda la información sobre los efectos in vitro del extracto de *Serenoa repens*, no se ha aclarado el mecanismo de acción in vivo ya que al tener una composición compleja, están implicados receptores, genes, proteínas etc.

4- Actualmente las directrices europeas para los síntomas del tracto urinario inferior asociado a HBP proponen que se debe evaluar individualmente las diferentes especialidades farmacéuticas que contengan *Serenoa repens*, ya que los datos no se pueden extrapolar de una especialidad a otra debido a la variabilidad química de los extractos.

5- De todos los medicamentos evaluados que contienen *Serenoa repens* destaca las investigaciones sobre Permixon. Los estudios realizados sobre este medicamento en el tratamiento de los síntomas del tracto inferior urinario asociados a HBP, describieron efectos positivos por encima del placebo. La comparación entre Permixon y otros medicamentos mostraron que Permixon es el que tiene mejor perfil de tolerabilidad, por lo que sería una buena opción terapéutica para el tratamiento de los síntomas del tracto urinario inferior(LUTS) asociados a hiperplasia benigna de próstata(HBP).

6- Aunque las investigaciones sobre la alopecia son muy actuales, podemos concluir con respecto a la alopecia, que la presencia de ácidos grasos y fitoesteroles en el extracto lipoesterólico de *Serenoa repens* regula la vascularización del endotelio y las células de las papilas, por lo que promueve la regeneración y reparación del cabello en los modelos ensayados.

7- Los resultados obtenidos nos permiten concluir que la especie *Serenoa repens* presenta un futuro prometedor tanto en el tratamiento de los problemas prostáticos como en la alopecia.

## 7.BIBLIOGRAFÍA

- Abe M, Ito Y, Oyunzul L, Oki-Fujino T, Yamada S. Pharmacologically relevant receptor binding characteristics and 5 $\alpha$ -reductase inhibitory activity of free fatty acids contained in saw palmetto extract. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 2009; 32:646–650.
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en mayo de 2019]. Disponible en : <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
- Alonso J. Fitofármacos y nutracéuticos. 1ª reimpresión. Rosario(Argentina): Corpus;2007.
- Argirović A, Argirović D. Does the Addition of *Serenoa Repens* to Tamsulosin Improve Its Therapeutical Efficacy in Benign Prostatic Hyperplasia? *Vojnosanit Pregl*. 2013; 70(12):1091-6.
- Barnes J, Anderson L, Phillipson J. *Plantas medicinales*. 1ª ed. Barcelona: Pharma Editores;2005.
- Bassino E, Gasparri F, Munaron L. *Serenoa repens* and N-acetyl glucosamine/milk proteins complex differentially affect the paracrine communication between endothelial and follicle dermal papilla cells. *Journal of Cellular Physiology*. 2019; 234(5), 7320–7329.
- Bent S, Kane C, Shinohara K, et al. *Saw palmetto* for benign prostatic hyperplasia. *NEJM*. 2006; 354(6):557-66.
- Berdonces i Serra J. *Gran enciclopedia de las plantas medicinales: terapia natural para el tercer milenio*. Madrid: Tikal; 1998.
- Breu W, Hagenlocher M, Redl K, Tittel G, Stadler F, Wagner H. Anti-inflammatory activity of sabal fruit extracts prepared with supercritical carbon dioxide. In vitro antagonists of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase metabolism. *Arzneimittelforschung* . 1992; 42: 547–51.
- Bruneton J. *Farmacognosia*. 2ª ed. Zaragoza: ACRIBIA;2001.
- Castillo García E, Martínez Solís I. *Manual de fitoterapia*. 2ª ed. Barcelona: ELsevier;2016.

- Chittur S, Parr B, Marcovici G. Inhibition of inflammatory gene expression in keratinocytes using a composition containing carnitine, thiocctic acid and saw palmetto extract. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2011; 985345–985347.
- De Monte C, Carradori S, Granese A, Battista Di Pierro G, Leonardo C, De Nunzio C. Técnicas modernas de extracción y su impacto en el perfil farmacológico de los extractos de *Serenoa repens* para el tratamiento de los síntomas del tracto urinario inferior. *BMC Urology*. 2014; 14:63.
- DerMarderosian A, Beutler J. *The Review of Natural Products*. 8ª ed. United States of America: Clinical Drug Information; 2014.
- Di Silverio F, Monti S, Sciarra A, Varasano PA, Martini C, Lanzara S, et al. Effects of long-term treatment with *Serenoa repens* (Permixon) on the concentrations and regional distribution of androgens and epidermal growth factor in benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 1998; 37: 77–83.
- ESCOP. *ESCOPE monographs*. 2ª ed. United Kingdom: Thieme;2003.
- Geavlete P, Multescu R, Geavlete B. *Serenoa repens* extract in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Therapeutic Advances in Urology*. 2011; 3(4), 193–198.
- Governa P, Giachetti D, Biagi M, Manetti F, De Vico L. (2016). Hypothesis on *Serenoa repens* (Bartram) small extract inhibition of prostatic 5  $\alpha$  -reductase through an in silico approach on 5  $\beta$  -reductase x-ray structure . *PeerJ*. 2016; 4, e2698.
- Latil A, Libon C, Templier M, Junquero D, Lantoine-Adam F, Nguyen T. Hexanic lipidosterolic extract of *Serenoa repens* inhibits the expression of two key inflammatory mediators, MCP-1/CCL2 and VCAM-1, in vitro. *BJU International*. 2012; 110(6B).
- Latil A, Pétrissans M. T, Rouquet J, Robert G, De La Taille A. Effects of hexanic extract of *Serenoa repens* (permixon® 160mg) on inflammation biomarkers in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 2015; 75(16), 1857–1867.

- Levinbook WS. Alopecia (pérdida de pelo). Julio 2016. [Consultado en Mayo 2019].  
Disponible en: [https://www.merckmanuals.com/es-us/hogar/trastornos-de-la-piel/trastornos-del-pelo/alopecia-p%C3%A9rdida-de-pelo#v792335\\_es](https://www.merckmanuals.com/es-us/hogar/trastornos-de-la-piel/trastornos-del-pelo/alopecia-p%C3%A9rdida-de-pelo#v792335_es)
  
- MacDonald R, Tacklind JW, Rutks I, et al. Serenoa repens monotherapy for benign prostatic hyperplasia (BPH): an updated Cochrane systematic review. *BJU Int.* 2012; 109(12):1756-61.
  
- MedlinePlus. Agrandamiento de próstata [en línea]. [Consultado en Mayo de 2019].  
Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/enlargedprostatebph.html>
  
- Murugusundram, S. Serenoa repens: Does it have any role in the management of androgenetic alopecia? *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery.* 2009; 1, 31 –32.
  
- Novara G, Giannarini G, Alcaraz A et al. Efficacy and safety of hexanic lipidosterolic extract of Serenoa repens (Permixon) in the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Urol Focus.* 2016; 2: 553–61.
  
- Ooi SL, Pak SC. Serenoa repens for Lower Urinary Tract Symptoms/Benign Prostatic Hyperplasia: Current Evidence and Its Clinical Implications in Naturopathic Medicine. *J Altern Complement Med.* 2017; 23:599-606.
  
- Raynaud JP, Cousse H, Martin PM. Inhibition of type 1 and type 2 5alpha-reductase activity by free fatty acids, active ingredients of Permixon. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2002; 82: 233–9.
  
- Saidi S, Stavridis S, Stankov O, Dohcev S, Panov S. Effects of Serenoa repens Alcohol Extract on Benign Prostate Hyperplasia. *Prilozi.* 2017; 38(2), 123–129.
  
- Sinescu I, Geavlete P, Multescu R, Gangu C, Miclea F, Coman I, et al. Long-term efficacy of Serenoa repens treatment in patients with mild and moderate symptomatic benign prostatic hyperplasia. 2011; *Urol Int* 86: 284-289.
  
- Sirab N, Robert G, Fasolo V, Descazeaud A, Vacherot F, De La Taille A, et al. Lipidosterolic extract of serenoa repens modulates the expression of inflammation related-genes in benign prostatic hyperplasia epithelial and stromal cells. *International Journal of Molecular Sciences.* 2013; 14(7), 14301–14320.

- Sultan C, Terraza A, Devillier C, Carilla E, Briley M, Loire C, et al. Inhibition of androgen metabolism and binding by a liposterolic extract of “*Serenoa repens* B” in human foreskin fibroblasts. *J Steroid Biochem* . 1984; 20: 515–9.
  
- Suzuki M, Ito Y, Fujino T, Abe M, Umegaki K, Onoue S, et al. Pharmacological effects of saw palmetto extract in the lower urinary tract. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2009; 30(3), 271–281.
  
- T, W, A, I, R, M D. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia ( Review ). *Prostate, The*. 2005; (2), 3–5.
  
- Vanaclocha Vanaclocha B, Cañigueral Folcara S. *Fitoterapia: Vademécum de prescripción*. 4ª ed. Barcelona: MASSON;2003.
  
- Vela-Navarrete R, Alcaraz A, Rodríguez-Antolín A, Miñana López B, Fernández-Gómez J. M., Angulo J. C, et al. Efficacy and safety of a hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and obser. *BJU International*. 2018; 122(6), 1049–1065.
  
- Weisser H, Tunn S, Behnke B, Krieg M. Effects of the *sabal serrulata* extract IDS 89 and its subfractions on 5 alpha-reductase activity in human benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 1996; 28: 300–6.
  
- Wessagowit V, Tangjaturonrusamee C, Kootiratrakarn T, Bunnag T, Pimonrat T, Muangdang N, et al. Treatment of male androgenetic alopecia with topical products containing *Serenoa repens* extract. *Australasian Journal of Dermatology*. 2016; 57, 76 –82.
  
- Yang S, Chen C, Li Y, Ren Z, Zhang Y, Wu G, et al. Saw palmetto extract enhances erectile responses by inhibition of phosphodiesterase 5 activity and increase in inducible nitric oxide synthase messenger ribonucleic acid expression in rat and rabbit corpus cavernosum. *Urology*. 2013;81:1380e7-13.
  
- Ye Z, Huang J, Zhou L, Chen S, Wang Z, Ma L, et al. Efficacy and Safety of *Serenoa repens* Extract Among Patients with Benign Prostatic Hyperplasia in China: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Urology*. 2019.

- Zhu H.L, Gao Y.H, Yang J.Q, Li J.B, Gao J. *Serenoa repens* extracts promote hair regeneration and repair of hair loss mouse models by activating TGF-beta and mitochondrial signaling pathway. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2018; 22(12), 4000–4008.