



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Unidad de Posgrado

**Efecto quimioprotector del extracto etanólico de la
corteza de *Tabebuia impetiginosa* (Mart. ex DC.)
Standley “guayacán” con inducción de cáncer de
próstata en ratas**

TESIS

Para optar el Grado Académico de Doctor en Farmacia y
Bioquímica

AUTOR

Marcelino SARMIENTO CAMPOS

ASESOR

Jorge Luis ARROYO ACEVEDO

Lima, Perú

2020



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

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

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

Referencia bibliográfica

Sarmiento M. Efecto quimioprotector del extracto etanólico de la corteza de *Tabebuia impetiginosa* (Mart. ex DC.) Standley “guayacán” con inducción de cáncer de próstata en ratas [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Unidad de Posgrado; 2020.

HOJA DE METADATOS COMPLEMENTARIOS

| | |
|---|--|
| Código ORCID del autor | “No” |
| DNI del autor | 08796804 |
| Código ORCID del asesor | 0000 – 0002 – 7695 -1908 |
| DNI del asesor | 06785241 |
| Grupo de investigación | FITOFÁRMACO Y SALUD |
| Agencia financiadora | Autofinanciado |
| Ubicación geográfica donde se desarrolló la investigación | Bioterio de “San Fernando” de la Facultad de medicina de la Universidad de San Marcos |
| Disciplinas OCDE | Farmacología y Farmacia http://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.05 |



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR
AL GRADO ACADÉMICO DE DOCTOR EN FARMACIA Y BIOQUÍMICA

Siendo las **09:00 hrs. del 29 de octubre de 2020** se reunieron mediante la plataforma de Google meet de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, el Jurado Evaluador de tesis, presidido por el Dr. César Máximo Fuertes Ruitón e integrado por los siguientes miembros: Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo (Asesor), Dr. Pablo Enrique Bonilla Rivera y Dr. Yovani Martín Condorhuamán Figueroa; para la sustentación oral y pública de la tesis intitulada: **"Efecto quimioprotector del extracto etanólico de la corteza de *Tabebuia impetiginosa* (Mart. ex DC.) Standley "guayacán" con inducción de cáncer de próstata en ratas"**, presentado por el Magíster en Recursos Vegetales y Terapéuticos **MARCELINO SARMIENTO CAMPOS**.

Acto seguido se procedió a la exposición de la tesis, con el fin de optar al Grado Académico de **Doctor en Farmacia y Bioquímica**. Formuladas las preguntas, éstas fueron absueltas por el graduando.

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

Diecisiete (17) Muy bueno

Luego, el Presidente del Jurado recomienda que la Facultad proponga que se le otorgue al Magíster en Recursos Vegetales y Terapéuticos **MARCELINO SARMIENTO CAMPOS**, el Grado Académico de **Doctor en Farmacia y Bioquímica**.

Siendo las **11:00** hrs. se levanta la sesión.

Se extiende el acta en Lima, a las **11:15** hrs. del 29 de octubre de 2020.

Dr. César Máximo Fuertes Ruitón (P.P., D.E.)
Presidente

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

Dr. Pablo Enrique Bonilla Rivera (P. P., T.C.)
Miembro

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

Observaciones:

Dedicatoria

*A DJS por mostrarme día
a día que, con humildad,
paciencia y sabiduría toda
es posible.*

*A mis padres que no están conmigo y
del sitio donde se encuentra me han
dado
apoyo en el transcurso de mi corazón
y
por ser ejemplos de trabajo y
perseverancia.*

*A mi esposa Julia, por
alentarme y apoyarme en
los momentos más difíciles.*

*A mis Hijos Marcelo, Luzveny,
Sheyla y Yuliana, por ser
mis más incentivos y
motivación para mis
triumfos en mi vida.*

*A mis Hermanos mayores
por haberme apoyado en todo mi estudio:
Delfín, Máximo, Emilio, Leónides,
Hermenegildo.
Mi cuñada la Señora Gudelia Meza Yupari.*

Agradecimiento

Primero agradezco a Dios, A la Madre Santa Ana y a Santa María Madre de Dios, por haberme guiado en este camino difícil que culminó con alegría y felicidad que han sido mi soporte y ayuda Espiritual e iluminación a mi mente y haberme puesto a personas que han sido mi soporte y apoyo durante el periodo de estudio y preparación de mi Tesis.

Al Distrito de Juan Guerra, Provincia de Tarapoto y Departamento de San Martín, por haberme permitido estudiar uno de sus árboles.

Agradezco a mi Asesor Dr. Jorge Arroyo por su paciencia y apoyo brindado con el Laboratorio de farmacología y Bioterio de San Fernando de la facultad de medicina, donde realicé mi trabajo de investigación.

Mi más amplio agradecimiento a los Doctores César Máximo Fuertes Ruitón, Dr. Pablo Bonilla Rivera, Dr. Yovani Condorhuamán Figueroa y Dr. Jorge L. Arroyo Acevedo integrantes del jurado.

Al señor Reginaldo Esteban Madrid Prado; Técnico de Laboratorio de Farmacología un brillante colaborador en trabajos de investigación.

A todos los amigos que de una u otra forma me brindaron desinteresadamente su orientación para el desarrollo del presente trabajo. A todos ellos mi eterna gratitud.

A la Facultad de Medicina de la Universidad de Cayetano Heredia Dra. Yolanda Rojas directora del centro de investigaciones de productos naturales que me brindó realizar una de las etapas del presente trabajo.

índice

| | |
|--|-------------|
| Lista de tablas..... | VI |
| Lista de figuras..... | VII |
| Lista de abreviaturas | VIII |
| Resumen..... | X |
| CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| 1.1 Situación problemática..... | 1 |
| 1.2 Formulación del problema | 3 |
| 1.3 Justificación de la investigación..... | 3 |
| 1.3.1 Justificación teórica | 3 |
| 1.3.2 Justificación práctica..... | 4 |
| 1.4.1. Objetivo general | 5 |
| 1.4.2. Objetivos específicos | 5 |
| CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO | 6 |
| 2.1 Antecedentes de investigación..... | 6 |
| 2.2 Bases teóricas..... | 8 |
| 2.2.1 <i>Tabebuia impetiginosa</i> | 8 |
| 2.2.2 Distribución | 8 |
| Distrito de Juan Guerra | 9 |
| 2.2.3 Descripción general..... | 9 |
| 2.2.4 Usos medicinales..... | 10 |
| 2.3 Próstata | 10 |
| 2.4. Cáncer de próstata..... | 14 |
| 2.5 Marcadores tumorales..... | 21 |
| 2.6 Biopsia Gleason | 25 |
| 2.7 Tratamiento..... | 27 |
| CAPÍTULO III: METODOLOGÍA..... | 30 |
| 3.1 El tipo de investigación..... | 30 |
| 3.2 Material biológico | 30 |
| 3.3 Población de estudio | 30 |
| 3.4 Tamaño de la muestra | 30 |
| 3.5 Equipos, material, reactivos..... | 30 |
| CAPITULO IV. RESULTADOS..... | 38 |

| | |
|--|-----------|
| 4.1 Estudio fitoquímico..... | 38 |
| 4.1 El efecto quimioprotector en las próstatas a nivel macroscópico | 58 |
| presentó las siguientes características | 58 |
| CAPITULO V. DISCUSIÓN | 65 |
| CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES..... | 67 |
| CAPITULO VII: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 68 |
| CAPÍTULO VIII: ANEXOS | 74 |

Lista de tablas

| | |
|---|----|
| Tabla 1. Taxonomía: clasificación según Cronquist..... | 9 |
| Tabla 2. Relación de la edad con los valores de PSA | 24 |
| Tabla 3. Situaciones en las que están aumentados los marcadores tumorales | 24 |
| Tabla 4. Esquema de inducción del cáncer de próstata..... | 35 |
| Tabla 5. Característica macroscópica de próstata de las ratas | 58 |
| Tabla 6. Peso de próstata según grupo de estudio de ratas Holtzmann macho | 61 |
| Tabla 7. Hemograma según grupo de estudio de ratas Holtzmann macho | 61 |
| Tabla 8. Perfil lipídico según grupo de estudio de ratas Hollman macho..... | 62 |
| Tabla 9. Bioquímica sanguínea según grupo de estudio de ratas Holtzmann..... | 62 |
| Tabla 10 Análisis Bioquímica sanguínea de comparación de PCR y PSA..... | 62 |
| Tabla 11. Análisis post hoc mediante ajuste de Von Ferroni de valores de PSA... | 64 |
| Tabla 12. Estudio histopatológico..... | 77 |
| Tabla 13. Medidas de cada próstata de las ratas | 78 |
| Tabla 14. Análisis de sangre de ratas | 79 |

Lista de figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1. Mapa del Distrito de Juan Guerra En Región San Martín | 9 |
| Figura 2. Zonas de la glándula prostática | 11 |
| Figura 3. Anatomías de próstata | 14 |
| Figura 4. Tacto rectal | 19 |
| Figura 5. Muestra de sangre de antígeno prostático | 19 |
| Figura 6. Biopsia prostática | 19 |
| Figura 7. Etapa I.No siente el cáncer de próstata..... | 20 |
| Figura 8. Etapa II. Existe posible cáncer de próstata | 20 |
| Figura 9. Etapa III. Las células cancerosas se diseminan | 20 |
| Figura 10. Etapa IV. Diseminación de cp a otros órganos: riñones, hígado..... | 20 |
| Figura 11. Catalpol (D-Glucopiranos) | 38 |
| Figura12. Aucubina | 39 |
| Figura 13. Glicósidos ajugol | 39 |
| Figura 14. Oleanólico | 39 |
| Figura15.Cromatogramas de análisis de extracto de Tabebuia impetiginosa | 57 |
| Figura 16. Corte histológico de próstata de ratas tratadas con SSF 2 mL/Kg | 59 |
| Figura 17. Testosterona + NMU + Extracto. Hipoplasia, displasia y neoplasia..... | 59 |
| Figura 18. Testosterona + NMU + Hiperplasia marcada, zonas de displasia severa. | 60 |
| Figura 19. Testosterona + NMU. Extracto dosis 2. Displasia moderada..... | 60 |
| Figura 20. Testosterona + NMU. Extracto dosis 3. Hiperplasia y displasia..... | 60 |
| Figura 21. Proteína C reactiva (PCR) | 63 |
| Figura 22. Antígeno prostático (PSA) | 64 |

Lista de abreviaturas

| | |
|--------------|--|
| ALT | : Alanina aminotransferasa |
| AST | : Aspartato aminotransferasa |
| BT | : Bilirrubinas totales |
| ADN | : Ácido desoxirribonucleico |
| COX-2 | : Ciclogenasa2 |
| CP | : Cáncer de próstata |
| PRC | : Proteína C reactiva |
| DHT | : Dihidrotestosterona |
| ECD | : Ecografía dirigido |
| EtOH 96°C | : Etanol de 96 grados |
| HIV | : Virus de Inmunodeficiencia humana |
| HMG | : Hemograma |
| Col. | : Colesterol |
| HPB | : Hiperplasia prostática benigna |
| INÍA | : Instituto Nacional Agraria |
| KB | : Klebsiella flexnieri. |
| Ec | : Escherichia coli |
| Mart. ex DC. | : Martín ex Decandol |
| NMU | : N- metil nitroso urea |
| NO | : Óxido nítrico |
| PERL | : Perfil lipídico |
| PGE2 | : Prostaglandina E2 |
| PSA | : Antígeno prostático |
| PSAL | : Antígeno prostático libre |
| PSAT | : Antígeno prostático total |
| Testosterona | : Testovirón Depot 250 mg/mL) |
| SOD | : Superóxido de dismutasa |
| Rv | : Reactivo |
| NMU+T | : N-nitroso- N - metilurea + Testosterona |
| NMU+T+E | : N-nitroso - N- metilurea + Testosterona + Extracto |

Alfa-tocoferol : Vitamina y hidroxitoluenobutilado
GSTPi : Glutación-S- transferasa Pi (GSTPI)
hKLK1 : Calicreína pancreática
hKLK2 : Calicreína humana 2
hKLK3 : Calicreína humana 3
Gleason : Escala de medida en próstata

Resumen

Objetivo: evaluar el efecto quimioprotector del extracto etanólico de la corteza de *Tabebuia impetiginosa* (Mart ex Dc.) Standley “guayacán” en cáncer de próstata inducido en ratas. **Material y métodos:** el trabajo experimental se realizó en el Laboratorio de Farmacología, Bioterio "San Fernando" de la Facultad de Medicina Humana UNMSM. Se utilizaron 30 ratas, distribuidas en 5 grupos de 6 unidades. Grupo I: se administró solución fisiológica al 0,9 %; grupo II: NMU + Testosterona. Los grupos III, IV y V recibieron el NMU + extracto etanólico resuspendido en dosis de 50, 250 y 500 mg/kg; respectivamente. Se aplicó 0,2 mL de NMU como inductor del cáncer por una sola vez. Luego se administró Testosterona más el extracto a las ratas de los grupos III, IV y V durante cuarenta semanas. Al finalizar se extrajo sangre mediante punción cardiaca a todos los grupos para los exámenes auxiliares de hemograma, perfil hepático, lipídico y renal, antígeno prostático, Proteína C reactiva, SOD y glucosa y las observaciones macroscópicas e histológicas de las próstatas. **Resultados:** el análisis se hizo por el método cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas, se identificó compuestos orgánicos como: catalpol (6-0-(4-Hydroxybenzoil), aucubigenina, oleanólico ácido. *Tabebuia impetiginosa* reduce la PCR hasta 78 % ($p < 0,0062$) asimismo, el PSA 33%. ($p < 0,0062$). Apreciándose un efecto quimioprotector con el extracto al inducir hasta hiperplasia con hipoplasia moderada. **Conclusión,** se identificado compuestos químicos: catalpol, aucubina, impetiginósido A y ácido oleanólico, se demuestra el efecto quimioprotector del cáncer de próstata inducido en ratas.

Palabras clave: *Tabebuia, impetiginosa*, cáncer de próstata, quimioprotector.

Summary

Objective: to evaluate the chemoprotective effect of the ethanolic extract of the bark of *Tabebuia impetiginosa* (Mart ex Dc.) Standley "Guayacán" in induced prostate cancer in rats. **Material and methods:** the experimental work was carried out in the Laboratory of Pharmacology, Bioterio "San Fernando" of the Faculty of Human Medicine UNMSM. 30 rats were used, divided into 5 groups of 6 units. Group I: 0.9% physiological solution was administered; group II: NMU + Testosterone. Groups III, IV and V received NMU + resuspend de ethanolic extract in doses of 50, 250 and 500 mg / kg; respectively. 0.2 mL of NMU was applied as a cancer inducer at one time. Testosterone plus the extract was then administered to rats in groups III, IV and V for forty weeks. On completion, blood was drawn by cardiac puncture to all groups for auxiliary examinations of hemogram, liver, lipid, and kidney profiles, prostate antigen, C-reactive protein, SOD, and glucose, and macroscopic and histological observations of the prostates. **Results:** the analysis was done by the Liquid chromatography method coupled to mass spectrometry, organic compounds were identified as: catalpol (6-O-(4-Hydroxybenzoyl)), aucubigenin, oleanolic acid. *Tabebuia impetiginosa* reduces the PCR up to 78% ($p < 0.0062$) also, the PSA 33%. (< 0.0062). Applying a chemoprotective effect with the extract by inducing up to hyperplasia with moderate hypoplasia. **Conclusion,** chemical compounds were identified: catalpol, aucubin, impetiginoside A and oleanolic acid, the chemoprotective effect of induced prostate cancer in rats is demonstrated.

Key words: *Tabebuia*, impetiginous, prostate cancer, chemoprotector.

Sumário

Objetivo: avaliar o efeito quimioprotetor do extrato etanólico da casca de *Tabebuia impetiginosa* (Mart ex Dc.) Standley. "Guayacán" no câncer de próstata induzido em ratos. **Material e métodos:** o trabalho experimental foi realizado no Laboratório de Farmacologia, Bioterio "San Fernando" da Faculdade de Medicina Humana da UNMSM. **Material e métodos:** o trabalho experimental foi realizado por um Laboratório não Farmacológico, "San Fernando" Bioterio da Faculdade de Medicina Humana da UNMSM. 0,2 mL de NMU foram aplicados como umindutor de câncerao mesmo tempo. A testosterona mais o extratofoientão administrado a ratos nos grupos III, IV e V por quarenta semanas. No final, o sangue foi coletado por punção cardíaca em todos os grupos para perfis de hemograma, fígado, lipídios e rins auxiliares, antígeno da próstata, proteína C reativa, SOD e glicose e observações macroscópicas e histológicas da próstata. **Resultados:** a análise foi realizada pelo método de cromatografia Líquida acoplado à espectrometria de massa. os compostos orgânicos foram identificados como: catalpol (6-0- (4-hidroxi benzoil), aucubigenina, ácido oleanólico. *Tabebuia impetiginosa* reduz a PCR em até 78% ($p < 0,0062$) também, o PSA 33%. ($< 0,0062$). Aplicando um efeito quimioprotetor com o extrato, induzindo até hiperplasia com hipoplasia moderada. Conclusão, foram identificados compostos químicos: catalpol, aucubin, impetiginosídeo A e ácido oleanólico demonstram o efeito quimioprotetor do câncer de próstata induzido em ratos.

Palavras-chave: *Tabebuia*, impetiginoso, câncer de próstata, quimioprotetor.

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

1.1 Situación problemática

La próstata es una glándula formado por cinco zonas. Zona central muscular resistente al desarrollo de cualquier patología, B. Zona fibromuscular zona anterior o estroma. C. Zona de transición. donde se desarrolla el adenoma de próstata (tumor benigno). D. Zona periférica lugar donde se genera la mayor parte de los procesos cancerosos en 70 %. E. Zona de región de la glándula perineural³⁰. Forma parte del sistema reproductor masculino. Se ubica debajo de la vejiga frente al recto. Su función es producir líquido que enriquece al semen, nutre y diluye a los espermatozoides en su viaje reproductivo. Su forma es parecida a una nuez. Envuelve a la uretra conducto que lleva la orina hacia el exterior, pasa por el medio de la próstata¹.

Los problemas de la próstata son frecuentes a partir de los 50 años, iniciándose con una inflamación aguda, seguido de hiperplasia prostática benigna, que puede terminaren un cáncer al volverse crónico².

Una inflamación es una prostatitis, proceso de naturaleza inflamatoria e infecciosa. El organismo que infecta a las vías urinarias son las bacterias Gram negativas, especialmente las enterobacterias *Escherichia coli*, *Klebsiella*. produciendo dolor e irritación al momento de orinar y es benigna, no tiene relación con el cáncer de próstata ni con la hiperplasia benigna³.

La Hiperplasia prostática benigna, es el agrandamiento de la glándula a consecuencia de una inflamación. Puede ser un factor predisponente en convertirse en cáncer de próstata por la edad, influencias ambientales y estilos de vida. Una prostatitis aguda puede llegar a ser crónico producir un absceso (pus) dentro de la glándula⁴.

El cáncer de próstata es una neoplasia más común y la segunda con mayor mortalidad en varones. La mayoría de los casos corresponden a adenocarcinomas en la zona periférica de la glándula. Es un tumor muy frecuente entre los hombres. Aumenta por la edad. Llamado también enfermedad silenciosa puede pasar 10

años sin presentar síntomas. La causa del cáncer de próstata no se conoce, pero es un problema de salud pública. Aparecen en la fase tardía por infiltración local obstructiva o por metástasis irritativo que afecta a la micción por crecimiento del tumor en el cuello de la uretra ⁵.

El diagnóstico se realiza mediante un examen físico general en busca del tumor, con presencia de dolores en lumbosacro y pelvis. Asimismo, el análisis de antígeno prostático es un indicador de gran importancia para el diagnóstico, se continúa con el tacto rectal y biopsia ecodirigido⁵. El diagnóstico en el mundo es con la aparición de 330,000 nuevos casos por año⁵. Son diagnosticados 1,6 millones de hombres y la mortalidad es de 366,000 hombres ⁶. A partir de los 60 años aumenta de tamaño⁷. Por otro lado, autopsias realizadas en muchos hombres de edad avanzada aún jóvenes que fallecieron por otras enfermedades tenían cáncer de próstata y nunca les afectó durante su vida diaria ⁸.

Los síntomas que presenta generalmente son: micción frecuente, retención urinaria, ardor y dolor durante la micción, con disminución e interrupción del flujo de orina con presencia de sangre, manifestándose más por la noche ⁵. Por lo general el cáncer de próstata crece lentamente y es indolente en el paciente. Según estadísticas el diagnóstico en hombres mayores de 65 años es de 60 %. En hombres de raza negra el riesgo de sufrir CP es alrededor de 60% que la raza blanca. La detección de esta enfermedad se descubre cuando está avanzado y diseminado a otros órganos adyacentes, con predicción de sobrevivencia de 5 años reduciéndose así a un 30 % ⁸.

El Perú ocupa segundo lugar después del cáncer de pulmón. La segunda causa de muerte entre los hombres y quinto lugar a nivel mundial. Más de 95% de los cánceres son adenocarcinomas⁷. En España el riesgo de desarrollar el cáncer de próstata es de 42 %, el de tener síntomas es de 9.5 %. Balbontín afirma que la muerte por CP en Chile se ha cuadruplicado en los últimos 50 años. En los países bajos como: Suiza, Escandinavia y Japón la mortalidad por esta causa son bajos. Junto los países asiáticos⁹.

En este estudio quiero sintetizar los aportes de *Tabebuia impetiginosa* (mart. Ex Dc.) Standley “guayacán”. Las cortezas de *T. impetiginosa* presentan propiedades múltiples como preventivos y curativos de acción farmacológica como: antitumoral, antiinfeccioso, antimicrobiana, antiparasitaria, antimicótica, antiviral, antiinflamatoria, inmunoestimulantes¹⁰.

En pueblos indígenas del Caribe y Sudamérica lo usaron tradicionalmente, las cortezas de *Tabebuia impetiginosa* para el tratamiento del cáncer, antitumoral, lupus, enfermedades infecciosas, heridas y otras dolencias, mezclando con sus hojas para dolores de espalda y dolor de muelas¹¹.

1.2 Formulación del problema

¿Presenta actividad quimioprotectora el extracto etanólico de la corteza de *Tabebuia impetiginosa* (Mart. Ex DC.) Standley “guayacán” en cáncer de próstata inducido en ratas?

1.3 Justificación de la investigación

1.3.1 Justificación teórica

El crecimiento de la próstata se inicia antes del nacimiento, se acelera hasta la pubertad por acción de las hormonas andrógenas, la testosterona por acción de la alfa-5-reductasa se convierte en dihidrotestosterona, la testosterona es la hormona que controla el crecimiento de la próstata y aumenta en patologías prostáticas crece en el interior de la glándula y presiona la uretra obstruyendo la salida de orina. No tiene relación con el cáncer de próstata. En estos últimos años, la terapia alternativa con productos naturales ha sido una forma de prevenir las enfermedades. *Tabebuia impetiginosa* (Mart. ex DC.) Standley “guayacán”, contribuiría a remediar en algunos casos las enfermedades de diversas patologías con seguimiento prolongado⁵.

El presente trabajo experimental apoyará el desarrollo de nuevas investigaciones, a los futuros investigadores, asesorando la ejecución y

elaboración de productos medicinales de calidad, eficacia y seguridad en la industria farmacéutica, así como el consumo de los productos medicinales por la población humana. El 64 % de la población mundial utiliza las plantas medicinales en forma no industrializada, sea por partes o enteras en infusiones y extractos. Siendo así, que en los países industrializados como Estados Unidos y Japón tienen mayor demanda de consumo de plantas medicinales que de formas oficiales¹².

1.3.2 Justificación práctica

Tabebuia impetiginosa (Mart. ex DC.) Standley “guayacán”, pertenece a la familia Bignoniácea. Su importancia en la investigación radica en la presencia de sus metabolitos secundarios sintetizados en sus cortezas en moléculas orgánicas durante su metabolismo. Se le atribuye muchas propiedades medicinales: antiinflamatorio, antiviral, anticancerígeno, antifúngico, antitumoral y diurético¹⁰. Así mismo *Tabebuia impetiginosa* posee compuestos químicos que justifica su acción curativa. Con la presencia de compuestos orgánicos en su corteza de *Tabebuia impetiginosa* que muestra compuestos entre los que destacan: el catalpol (6-0-(4-Hydroxybenzoil), aucubigenin 10 – 0-(4-Hydroxybenzoil-glucopyranoside, ajugol:6 – 0-(4-B-D-glucopyransyloxy- 3-methoxybenzoyl), oleanolic acid, 3-0-[B-D-galactopyranosyl-(1-2)-[B-D-galactopyranosyl-(1-3)], 28 – 0 – B – D-glucopyranosyl.

Además, la corteza de *Tabebuia impetiginosa*, presenta compuestos fenólicos que bloquean la proliferación celular (ciclo celular o inducen apoptosis en células tumorales) y actúan inhibiendo el daño oxidativo del ADN con actividad de enzimas de detoxificación de carcinógenos¹³.

Por otro lado, los flavonoides son derivados de compuestos fenólicos con actividad antibacteriana, antiinflamatoria, antialérgica, antioxidante, antitrombótica y vaso dilatador que tienen propiedades preventivas¹⁴. Las saponinas poseen actividad diurética, depura la sangre de impurezas cutáneas y dolencia reumáticas estimulando la producción de orina y

facilitar la eliminación de materia tóxica¹⁵. Incluso, en la actualidad el interés por tratamiento natural es relevante, la fitoterapia ha aumentado debido a la pérdida de confianza en la medicina ortodoxa que no puede aportar solución a todos los problemas de salud¹⁶.

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo general

Determinarla acción quimioprotectora del extracto etanólico de la corteza de *Tabebuia impetiginosa* con inducción de cáncer en próstata de ratas.

1.4.2. Objetivos específicos

- (1) Realizar el estudio fitoquímico del extracto etanólico de la corteza de *Tabebuia impetiginosa* (Mart. ex DC.) Stanley “guayacán”.
- (2) Evaluarla acción quimioprotectora del extracto etanólico de la corteza de *Tabebuia Impetiginosa* (Mart. ex DC.) Standley “guayacán” con inducción de cáncer en próstata de ratas a nivel macroscópico.
- (3) Evaluar el efecto quimioprotector a nivel histológico en la próstata de las ratas que recibieron el extracto etanólico de la corteza de *Tabebuia impetiginosa* (Mart. ex DC.) Standley “guayacán”.
- (4) Evaluar posibles cambios a nivel hematológico, bioquímico, histopatológico en las ratas que recibieron el extracto etanólico de la corteza *Tabebuia impetiginosa* (Mart. ex DC.) Standley “guayacán”, con inducción de cáncer en próstata de ratas.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de investigación

Parque BS, Lee KG,¹⁷ Shibamoto, Lee SE, Takeoka GR,¹⁷ hicieron una investigación en la corteza de *Tabebuia impetiginosa* para demostrarla actividad antiinflamatoria mediante el método de cromatografía de gases acoplado a espectrofotometría de masas. Resultados encontraron 4-metoxi-benzaldehído, 4-metoxifenol, 4- 5-alil-1,2,3-trimetoxibenceno (elemicin), un potente efecto inhibidor sobre la formación de hidroperóxidos a una concentración de 1,000 ug/mL Concluyendo que la corteza del árbol es un antioxidante comparable con alfa-tocoferol, y hidroxitoluenobutilado.

Franco y colab¹⁸; determinaron la actividad antiinflamatoria, antioxidante y antibacteriana de los extractos de la corteza interna de *Tabebuia rosea* y *Tabebuia Ochracea*. con dos modelos: el modelo murino que indujo edema auricular y difusión en agar. **Resultando** una significativa actividad antiinflamatoria y antioxidante; siendo *Tabebuia rosea* más activa como antiinflamatoria y *Tabebuia Ochracea* mostró actividad antibacteriana frente a *Staphylococcus*. Concluyendo: *Tabebuia rosea* y *Tabebuia ochracea* tienen actividad: antiinflamatoria, antibacteriana y antioxidante significativo que le valide su uso popular.

Velásquez¹⁹, trabajó con las cortezas de la especie *Tabebuia chrysantha*. Su objetivo fue determinar la viabilidad de los macrófagos murinos y la polaridad de sus compuestos. Usó como material el extracto de *Tabebuia chrysantha*; y como método las pruebas directas de butanol en n-hexano, y de óxido nítrico (NO), cloroformo, acetato de etilo y agua. el estudio exhibió una inhibición superior al 20% para el control y la prostaglandina PGE2. Los compuestos de carácter polar y la viabilidad celular frente a las fracciones son alta y fueron tóxicos para los macrófagos murinos. Concluyendo que el extracto evaluado con cloroformo dio una actividad antinflamatoria. En cambio, los extractos en n- hexano y cloroformo

inhiben la producción de PGE2 y dicho efecto se relaciona con la disminución en la expresión de COX-2.

Bermejo, et al²⁰, trabajaron con *B-lapachona* extraída de una variedad de Bignoniaceae, *Taebo* (Brasil) (*Tabebuia impetiginosa*). En varias patologías por su capacidad de inducir apoptosis selectiva en células tumorales. La *B-lapachona*, por su baja solubilidad en fluidos biológicos y su baja distribución específica. Se está desarrollando estrategias para que sean viables en el uso terapéutico mejorando su solubilidad la *B-lapachona*, Por otro lado, la b-lapachone es una molécula con una amplia y diversa actividad farmacológica (antitumoral, antiparasitaria, antiangiogénico y antihipertensivo) y sus características fisicoquímicas son desfavorables por lo que limitaría su uso clínico.

El grupo de investigadores **Aranda-Ventura²¹**, evaluaron dos extractos etanolicos de *Tabebuia obscura* (*Tahuari negro*) y de *Geranium ayavacense* (*pasuchaca*) induciendo diabetes mellitus a las ratas, empleando como método inductor el aloxano y como agente de comparación la glibenclamida. Resultados se comparó *Tahuari obscura* de 100 mg/kg de peso como el medicamento glibenclamidano hubo diferencia significativa. El grupo de *Tabebuia* superó en normalizar los valores de glucosa. Concluyendo que el extracto de *Tabebuia obscura* tiene un efecto hipoglucemiante equiparable a glibenclamida.

Martínez AJS, y col, ²², hicieron estudios de la presencia de metabolitos secundarios en flores de *guayacán amarillo* y *guayacán rosado*. mediante tres métodos de lixiviación, extracción y la micro extracción en fase sólida. Se observo la presencia del núcleo γ -benzopireno, leucoantocianinas, flavonoides; γ - lactonas α , β -insaturadas y desoxiazúcares como pigmentos. Las muestras fueron procesadas por cromatografía en columna. Concluyendo según estudios se pudo comprobar que hay ausencia del ion flavilio, taninos, glicósidos cianogénéticos, cumarinas, esteroides, quinonas, saponinas y de alcaloides.

Gómez y col²³, investigaron en *Tabebuia impetiginosa*, (sintasa *Tabebuia avellanedae*), autóctono de la selva amazónica y partes de Sudamérica, llamado lapacho rojo, usado para el cáncer y los tumores. En 1960, atrajo mayor atención en Brasil y Argentina como una “droga maravillosa”. Tradicionalmente, esta droga botánica lapachol y lapachona es muy utilizada e ingerida en decocciones de la corteza interna del árbol para tratar numerosas, infecciones bacterianas y fúngicas, fiebre, sífilis, malaria, tripanosomiasis, así como trastornos del estómago y la vejiga²³.

2.2 Bases teóricas

2.2.1 *Tabebuia impetiginosa*

Nombre científico: *Tabebuia impetiginosa* (Mart ex DC.) Standley.

Nombres comunes: En el Perú es conocido como “guayacán”, “guayacán negro”, “guayacán flor morada”, “Tahuari”. En Brasil lo conocen como:” “lapacho rosado”. Su nombre vernácula es “palo de arco”, taiaveruia, impetiginosa.

2.2.2 Distribución

Originario de México se extiende hasta Argentina. Crece en zonas tropicales y subtropicales de América y Sudamérica desde Colombia (Santander) hasta Bolivia, como en las Guayanas y Brasil. En el Perú crece en los departamentos de Amazonas, Huánuco, Loreto, Madre de Dios, San Martín, Ucayali a 200 a 500 msnm. No prospera en climas fríos exigente en su hábitat²⁴ (figura 1).



Distrito de Juan Guerra

Figura 1. Mapa del Distrito de Juan Guerra. Está ubicado a 13 km al sur de la ciudad de Tarapoto, la capital se encuentra a 330 msnm a 6°36'15" de latitud sur y 76°21'15" longitud oeste. En Región San Martín. Fuente: Rojas F.

2.2.3 Descripción general

Gentry²⁵, describió como árbol de la familia Bignoniaceae. Sus **hojas** son, palmaticompuestas de posiciones opuestas con 5 a 7 folíolos de forma elíptica de bordes aserradas. Es apreciada por su belleza ornamental. **Flores:** grandes hermafroditas y carnosas¹², con colores que van de rojo púrpura a fucsia.

Cáliz presenta 5 lóbulos de color rosado púrpura.

Corola de color blanco, rosado, amarillo, rojo magenta.

Inflorescencia racimosa amarilla;

Fruto es capsulado y alargado de forma cilíndrica gruesa. Su corteza es de color castaño oscuro^{25, 12,26}.

Tabla 1. Taxonomía: clasificación según Cronquist (1981-1988)

| | |
|----------------|--|
| REINO: | Plantae |
| DIVISIÓN: | Magnoliophyta |
| CLASE: | Magnoliopsida |
| SUBCLASE: | Asteridae |
| ORDEN: | Srcophulariales |
| FAMILIA: | Bignoniaceae |
| GENERO: | <i>Tabebuia</i> |
| ESPECIE: | <i>Tabebuia impetiginosa</i> (Mart. ex DC.) Standley |
| NOMBRE VULGAR: | “guayacán”, “guayacán negro”, “guayacán flor morada”, “Tahuari”. |

2.2.4 Usos medicinales

Tabebuia impetiginosa usado como antiartrítico y anticancerígeno, asimismo, se utiliza en el tratamiento de úlceras sifilíticas, tumores malignos, leucemias, blenorragias y resfríos, fiebres, reumatismo, diabetes y tiene propiedades que activa y estimulan la inmunidad fortaleciendo a las células¹⁰. También es empleado en curaciones de erupciones cutáneas, entre las que figura la sanación del impétigo erupción de piel²⁷. Otros investigadores señalan el uso en el tratamiento de enfermedades de transmisión sexual y afrodisiaco. Finalmente, es utilizado como antifúngico, antitumoral y antiinflamatorio²⁸. *Tabebuia impetiginosa*, además, integra un gran número de especies leñosas. Se reproduce de semillas y esquejas.

Muy apreciado por su belleza ornamental y por la dureza de su tallo. Tiene propiedades antivirales es llamado “árbol sagrado de los incas”. En la selva amazónica los indígenas de la amazonia lo llaman como Palo D’Arco. El interés por esta planta comenzó en la década de 1960, por el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (NCI), en forma sistemática comenzó a buscar extractos de plantas en todo el mundo, en búsqueda de compuestos activos contra el cáncer y estudia una variedad de esta planta²⁹.

2.3 Próstata

2.3.1 Anatomía de la próstata

La próstata es un órgano glandular, su peso es de 20 y 25g se ubica en la pelvis, debajo de la vejiga y detrás de la sínfisis pubiana y delante del recto, rodea un segmento de la uretra. Está compuesto de 5 zonas que son los túbulos alveolares es rodeadas de estromas. Las células epiteliales de las glándulas acinares produce el antígeno prostático específico y la fosfatasa ácida³⁰.

Tiene la forma de una pirámide invertido dividido en cinco zonas:

A. Zona central muscular resistente al desarrollo de cualquier patología, es compacta cubre toda la superficie anterior de la próstata rodeando la uretra proximal³⁰.

B. Zona fibromuscular zona anterior o estroma.

C. Zona de transición. donde se desarrolla el adenoma de próstata (tumor benigno).

D. Zona periférica lugar donde se genera la mayor parte de los procesos cancerosos en 70 %.

E. Zona de región de la glándula periuretral³⁰ (Figura 2).

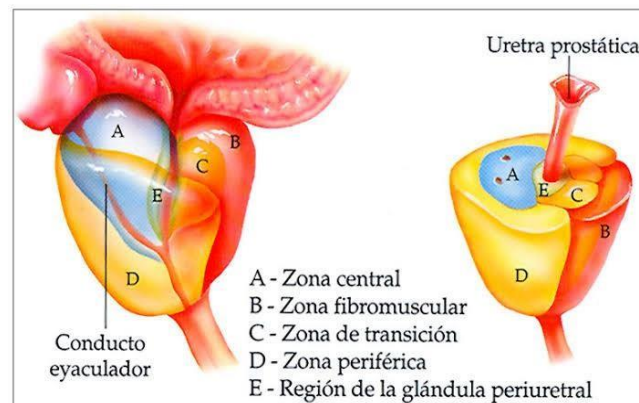


Figura 2. Zonas de la glándula prostática

Fuente: American cancer Society

2.3.2 La glándula

Las glándulas de la próstata son estructuras complejas, el 30% es de tejido fibromuscular y el 70% son elementos glandulares que produce el líquido prostático, protegida por una cápsula que lo limita y es de naturaleza fibromuscular y glandular que forma parte del sistema reproductor que puede ser afectada por las hormonas: testosterona que se convierte en dihidrotestosterona, progesterona y andrógenos. Detrás de la glándula está la vesícula seminal. La uretra es un conducto que pasa por medio de la próstata y transporta la orina y el semen hacia afuera atravesando por el pene y pasa por el medio de la próstata.

2.3.3 Mecanismo de crecimiento celular prostático

Las células epiteliales que forman las glándulas son los andrógenos dependientes con baja testosterona. La dihidrotestosterona y el andrógeno

tiene el poder mitógeno sobre la próstata. La proliferación celular es menor a la muerte celular. Los andrógenos actúan en sus propios receptores celulares estromales de próstata, produciendo los factores de crecimiento que tiene efecto mitógeno sobre las células epiteliales³.

Existen numerosos factores de crecimiento. El factor epidérmico transforma y participa en el crecimiento y muerte celular de la próstata. Los andrógenos intervienen en el crecimiento y mantenimiento y función de las células prostáticas. Su importancia en la carcinogénesis prostática inicia gradualmente por la progresión del cáncer microscópico clínicamente significativo. Los procesos dependen de múltiples factores que incluye alteraciones genéticas, dietarias y otros agentes del medio ambiente³.

2.4.4 Fisiopatología

El carcinoma de próstata se origina en la porción acinar de la zona periférica de la glándula prostática. Los cambios fisiopatológicos del carcinoma de próstata se debe al crecimiento local del tumor de su extensión celular cancerosa y estructuras pélvicas adyacentes con diseminación metastásica a otros órganos. Los tumores bifocales se manifiestan como nódulos duros y palpable, se encuentra en la parte posterior de la glándula, al crecer el tumor destruye la arquitectura normal del sistema glandular prostático aumentando el tamaño y obstruyendo lentamente la salida de la orina desde la vejiga hacia el exterior².

El tumor es sensible a testosterona, y este se transforma de testosterona a dihidrotestosterona e interactúa con los receptores tipo 2 prostáticos, realiza cambios genéticos celulares que estimula el desarrollo tumoral. Su mecanismo es bloquear la interacción hormona-receptor. El tumor de próstata es adenocarcinoma y su tipo histológico es el acinar. Crece en la

periferia de la glándula (cápsula) la próstata no tiene cápsula real desde lo histológico³⁰.

2.3.5. Causas

El cáncer de próstata (CP) es una de las principales causas de muerte en el hombre a nivel mundial en mayores a partir de 75 años y el mayor riesgo en los hombres de raza africana, que están propensos a sufrir de cáncer. Otros los hombres familiares que han tenido CP. Los consumidores de alcohol, los granjeros, consumidores de dieta rica en grasa, los obesos, el olor en plantas de neumáticos, los pintores, los expuestos al cadmio está relacionado con el cáncer de próstata. Se puede justificar haciendo pruebas de examen de sangre el antígeno prostático (PSA) libre y el antígeno prostático específico (PSAE)³¹.

Funciones de la próstata

Las funciones biológicas de la próstata son desconocidas aun por la ciencia. Se sabe que la próstata produce el líquido prostático denominado semen de aspecto lechoso, segregado durante la eyaculación con el orgasmo y contiene sustancias nutritivas y líquido que diluya el semen para la supervivencia de los espermatozoides³².

2.4. Cáncer de próstata

Definición

Es una neoplasia originada por un crecimiento desordenado de células sin control, formándose así una masa anormal de células diferentes a la célula original, esta masa se convierte en tumor que puede ser benigna o maligna. Su proliferación descontrolada se convierte en células cancerosas que puede invadir a las células adyacentes sea por diseminación o por metástasis que al final puede provocarla muerte³³. Es la segunda causa de muerte después del pulmón, se presenta entre 70 a 74 años, el 75 % es cáncer de próstata y que resultaría ser indolente. La detección temprana y el tratamiento precoz daría a un descenso a la mortalidad. El factor predisponente es la relación genética familiar, las inflamaciones prostáticas y exposición a andrógenos y estrógenos³⁴.

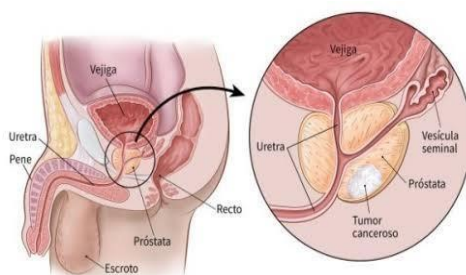


Figura 3. Anatomía de próstata
Fuente: American cancer Society

El cáncer de próstata es una patología importante y es de salud pública y tiene alto impacto mundial. El conocimiento y manejo de esta enfermedad debe ser del dominio de todo médico general y especialista que tenga a cargo pacientes que la padezcan.

(1) Condiciones precancerosas

Un adenocarcinoma se inicia con una lesión denominada neoplasia prostática intraepitelial. Esta lesión aparece en hombres de 20 a 29 años y a los 50 años en un 20 a 30%. El CP aparece también en otras áreas en la que se observa proliferación atípica llamado atipia con células de aspecto canceroso. Con posibilidad de ser cáncer de próstata con atrofia inflamatoria proliferativa³⁵.

(2) Causas del cáncer de próstata

Las causas del cáncer de próstata se deben a ciertos factores: genéticos, hormonales, ambientales e infecciosos. La causa de CP no está determinada. Existen ciertos elementos que alteran a las células prostáticas a desarrollar tumores debido a los cambios producidos en el ADN de células normales de la próstata, los genes que se encuentra en el nucleolo de la célula controlan las funciones de cada célula para aumentar su calidad. Además, las células se dividen por mitosis en dos nuevas células y reparan a las células viejas por las nuevas, al morir algunos genes ayudan a crecer y dividirse para mantenerse vivos denominándose oncogenes. Asimismo, los genes controlan el normal crecimiento celular y reparan los errores del ADN haciendo que las células mueran, llamándose genes supresores³³.

(3) Factores de riesgo

Los factores de riesgo están relacionados en producir de alguna forma el cáncer de próstata. Como la:

Edad. Detectado a partir de los 40 años y aumenta a partir de los 50 años. Detectándose 6 de cada 10 hombres en menores de 65 años.

Raza negra/grupo étnico. Están propensos a sufrir el CP los de raza negra y del Caribe, los africanos, con más muertes son los blancos. El asiático-americano y los hispanos/latino.

Geografía: es común en Norteamérica, región Noreste de Europa, Australia, islas Caribe. Menos común en Asia, África, Centroamérica y Sudamérica⁹.

Antecedentes familiares

Son afectados familiares con antecedentes hereditarios y genéticos, aun sin antecedentes de familiares que sufrieron en algún momento. Asimismo, si el padre o el hermano de un hombre que padece CP, se puede aumentar el riesgo de sufrir la enfermedad³⁶.

Cambios genéticos

Estudios genéticos demuestran que existe un gen específico del cromosoma 1 o gen HPC-1 que aumenta la probabilidad de contraer cáncer de próstata.

Los factores que ayudan a manifestarse la enfermedad son:

pH. Es un factor potencial de hidrógeno, que mantiene en estado ácido nuestro líquido corporal la sangre y saliva altera el equilibrio ácido-básico de nuestro organismo que nos predispone al cáncer.

Agua. Toda la célula necesita agua para sus reacciones bioquímicas la poca ingesta de agua puede ser dañino para la salud.

Oxígeno. Al disminuir oxígeno en la sangre y tejidos se produce anaerobiosis ocasiona una anemia aguda, estreñimiento crónico, vida sedentaria y el abuso de tabaco contribuyen a transformar las células normales en células cancerosas¹⁰.

Fitoterapia en las enfermedades degenerativas

El cáncer y cualquier enfermedad por más degenerativa que sean serán tratado por profesional médico con diversas drogas, la fitoterapia es una alternativa y preventivo. existen plantas y raíces de acción anticancerígena que ha sido reconocido y validado por la ciencia en algunos casos³⁷.

(4) Factores hormonales

Las hormonas son sustancias elaboradas por las glándulas del cuerpo y circulan en el torrente sanguíneo. Las hormonas sexuales masculinas pueden hacer que el cáncer de próstata crezca. La terapia con hormonas es para tratar el CP y eliminar hormonas o bloquear su acción en impedir la multiplicación de células cancerosas. Los medicamentos disminuyen la cantidad de hormonas masculinas e impide que no funcione.

La terapia con hormonas, medicamentos y cirugía. el tratamiento de cáncer de próstata incluye las siguientes opciones:³⁸.

El uso de acetato de abiraterona puede evitar que las células de la próstata produzcan andrógenos. Este medicamento es utilizado en hombres que sufren de cáncer avanzado cuando no hay mejora con otras terapias hormonales.

La leuprorelina, la goserelina, bruserelina y los antiandrogénos enipiden, la acción de los andrógenos (hormona que estimulan las características sexuales masculinas), como testosterona

(5) Factores ambientales y dietéticos

Los factores dietéticos pueden influir en producir el CP por el alto consumo de grasas de animales domésticos y productos lácteos en la dieta diaria, la exposición al humo de escape de carros, contaminación del aire, por cadmio, fertilizantes y sustancias químicas de la industria de pintura e imprenta⁶.

Tipos de cáncer de próstata

Existen cinco categorías principales de cáncer de próstata:

- (1) **Adenocarcinoma acinar:** es el más común representa el 90% de casos se desarrolla en las glándulas externas de la próstata.
- (2) **Adenocarcinoma ductal:** se desarrolla en las células que recubre los conductos de la glándula prostática y crece rápidamente que el adenocarcinoma acinar.
- (3) **Cáncer de células transicionales (o urotelial):** se desarrolla en las células de la uretra, iniciándose en la vejiga y diseminándose de la próstata a tejidos cercanos. No es frecuente.
- (4) **Cáncer de células escamosas:** crece a partir de las células planas que cubre la próstata y su crecimiento es rápido que los demás adenocarcinomas.
- (5) **Cáncer de células pequeñas:** llamado cáncer de células en avena. Está formado por células pequeñas y redondas y es un cáncer neuroendocrino. Es poco frecuente representa el 2%. Su clasificación está dada por el grado de avance de la enfermedad: cáncer de próstata localizado es decir el cáncer contenido dentro de la glándula prostática no diseminado. Se divide en tres grupos:

a. Cáncer de próstata de bajo riesgo: es poco factible que crezca y se disemine en muchos años.

b. Cáncer de próstata de riesgo intermedio: es poco probable que crezca o se disemine en unos años.

Cáncer de próstata de alto riesgo: puede crecer o propagarse en pocos años. Estudios realizados en autopsias de edad avanzadas y aun en jóvenes fallecidos por otras causas, demostraron que tenían cáncer y nunca les molestó ³⁵.

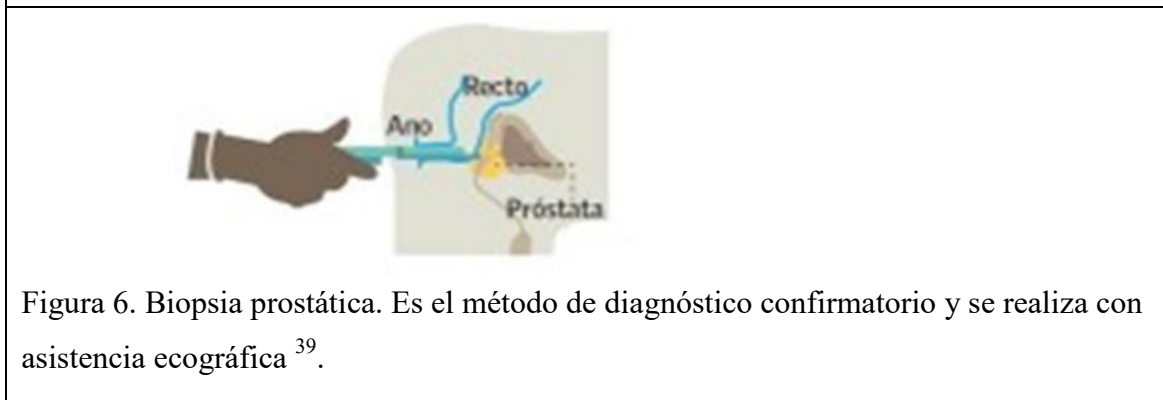
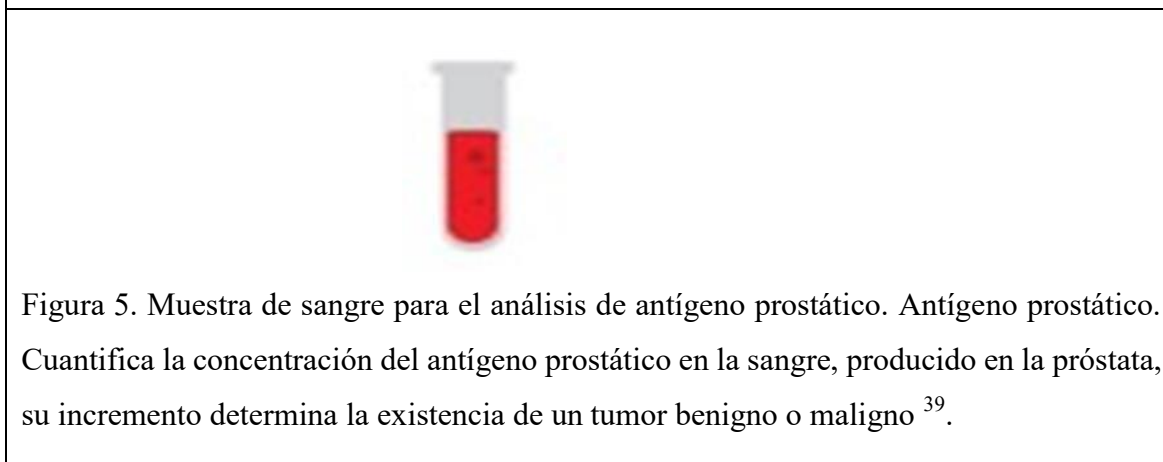
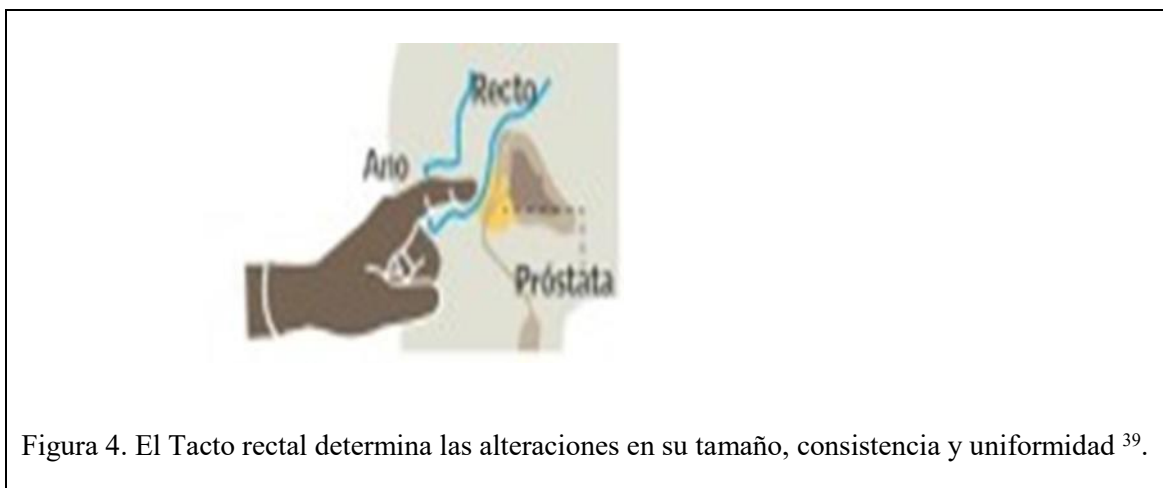
(6) Síntomas

Los síntomas indican una fase avanzada de tenesmos vesicales, nicturia, polaquiuria, piurea, diarrea, disuria, hematuria, dolor óseo (presencia de metástasis). Cualquier síntoma urinario del hombre, puede deberse a enfermedades de la próstata como la inflamación y de hiperplasia prostática benigna, apareciendo síntomas irritativos de urgencia urinaria sobre todo de noche³⁷.

El cáncer de próstata se manifiesta tardíamente, el chequeo médico oportuno con antecedentes familiares daría lugar a controlarse cada seis meses es una solución. La dificultad de orinar con ardor y presencia de sangre en la orina y semen, con dolores en la parte baja de la espalda, cadera y muslo son signos y síntomas de hiperplasia prostática benigna (HPB)⁶, Asimismo, la enfermedad puede tardar más tiempo, incluso años, sin manifestarse⁹.


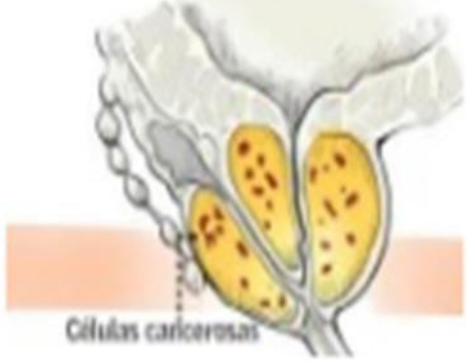
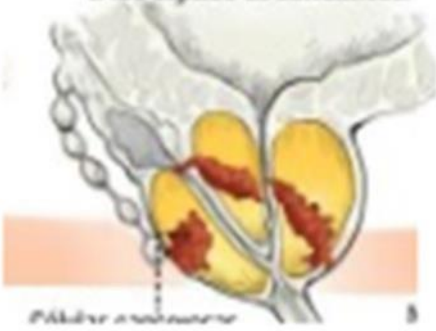

(7) Diagnóstico

El diagnóstico se hace según (figura 4,5,6), con las siguientes pruebas:



Fuente: Hilario Y. Cáncer de próstata

Las etapas de cáncer de próstata (Figura 7-10) ³⁸

| | |
|--|---|
|  <p>Figura 7. Primera etapa A. En esta etapa el cáncer no se siente y no causa síntoma. Está dentro de la glándula de la próstata.</p> |  <p>Figura 8. Segunda etapa B. En esta etapa el posible cáncer está dentro de la próstata.</p> |
|  <p>Figura 9. Tercera etapa C. En esta etapa las células cancerosas se diseminan fuera de la cápsula de la próstata hacia los tejidos circundantes.</p> |  <p>Figura 10. Cuarta etapa D. Etapa se produce la diseminación hacia los ganglios linfáticos por diseminación fuera de la próstata: cerebro, hígado, intestinos y riñones ³⁸.</p> |

Fuente: Hilario Y. Cáncer de próstata

2.5 Marcadores tumorales

Características patológicas

El 95 % de CP primarios son adenocarcinomas, multifocales y heterogéneos, no son invasivas están dentro de los acinos de apariencia benigna, pero sí pueden presentarse como adenocarcinoma. Se clasifican en grados: de alto grado, bajo grado. El de alto grado es precursor del adenocarcinoma ³⁹. Alguno de estos son tumores poco frecuentes como: Tumores de células pequeñas, Carcinomas acinares intralobulares, Carcinomas ductales, carcinomas de células claras y carcinomas mucinosos ⁴⁰.

PSA y hk2 en el diagnóstico de cáncer de próstata

Los marcadores séricos de cáncer de próstata son usados para detectar precozmente el CP, con el estadiaje tumoral se monitoriza tras el tratamiento curativo o paliativo. Desde su descubrimiento en 1979, el PSA ha sido el marcador de cáncer de próstata más importante. Sin embargo, el PSA no presenta una especificidad aislada con sensibilidad adecuada como para ser considerado como prueba idónea en la detección precoz de cáncer de próstata.

Para aumentar la especificidad se ha desarrollado los conceptos de velocidad de PSA, PSA-edad, la densidad de PSA y las formas moleculares de PSA, sobre todo en pacientes que no presentan cifras de PSA muy elevadas. La hK2, una calicreína glandular humana muy parecida al PSA y que también se expresa predominantemente en la próstata, siendo así un nuevo marcador sérico de cáncer próstata ⁴¹.

Los biomarcadores moleculares

El cáncer de próstata (CP) es una de las causas de muerte en los hombres a nivel mundial. Los biomarcadores dieron inicio el tratamiento de CP y su seguimiento con el antígeno prostático específico (APE), fue una herramienta de tamizaje en el CP, y su importancia en tomar decisiones terapéuticas definiendo su potencial mejora en las técnicas estratégicas del tratamiento. Muchos biomarcadores no se toman en cuenta como válido en el diagnóstico y pronósticos junto a antígeno prostático específico (APE) ⁴².

251 Locus génicos de la próstata La aparición del cáncer de próstata está relacionado a los antecedentes

familiares. Con el descubrimiento de los biomarcadores tisulares se determinó el diagnóstico y la estratificación de numerosos tumores malignos aumentando el tratamiento temprano de curación a través de los biomarcadores. Este seguimiento con estos factores fue un impacto para los tumores urinarios especialmente para la próstata. El PSA es un biomarcador de la próstata y no de la enfermedad³⁶.

252 Biomarcadores celulares

El gran interés en utilizar otros marcadores como PCA3 en orina

(1) Glutación-S- transferasa Pi (GSTPI)

Es una enzima que metaboliza a los fármacos entre los que se encuentran: el glutatión s-transferasa (GST) y los sistemas antioxidantes, como glutatión, vitaminas, catalasa y superóxido dismutasa, actúan como dos mayores sistemas de defensa inducibles contra electrófilos y xenobióticos en la región reguladora llamado elemento respuesta del antioxidante. Son enzimas de detoxificación de la fase II, se encuentra en el citosol. Además de ser catalizador tienen varias funciones de actividad peroxidasa e isomerasa, inhibe la N-terminal de Jun protegiendo a las células de muerte por H₂O₂ al unirse con una forma no catalítica ligado a endógenos y exógenos. Se clasificaron originalmente en las clases Alpha, Mu, Pi y Theta. sobre la base de una combinación de criterios tales como especificidad de sustrato inhibidor, similitudes de estructura primaria y terciaria con identidad inmunológica⁴³.

Los cambios génicos de expresión se deben a las alteraciones del ADN. Estos cambios son producidos por las modificaciones epigenéticas de metilación del ADN y el estado de acetilación de Histonas. El GSTPi pertenece a la familia de los desintoxicantes que regula la reducción metabólica de carcinógenos electrófilos. Además, estas enzimas

participan en la aparición del cáncer. Al aumentar la hiperventilación de CpG de GSTPi en los tejidos lesionados precancerosos (atipia de neoplasia intraepitelial prostática) y aparece en eyaculaciones, orina y plasma de hombres con cáncer de próstata⁴⁴.

El primer biomarcador tisular de metilación descubierto fue la Glutatión S-transferasa. La GSTPi son una familia de enzimas de desintoxicación que conjugan sustratos reactivos con glutatión reducido. Los enzimas son dímeros clasificados en cuatro grupos: α , μ , π y θ (Hoyos y cols,1995, Li, col, 2004) observaron que el gen de glutatión-S-transferasa (GSTPi), no estaba metilado en ningún tejido humano normal ni en la hiperplasia prostática benigna⁴⁵.

(2) Biomarcadores sanguíneos y urinarios

La glucoproteína prostático específico de la membrana (PSMA) es un folato hidrolasa se encuentra incluida dentro de la membrana celular de toda las células epiteliales prostáticas y los aminoácidos hidrófobos.

(3) Familia de genes calicreína humana

Los Biomarcadores sanguíneos de CP, son productos proteicos que pertenece a la familia de los genes: calicreína humana. Identificados inicialmente con tres de calicreínas: calicreína pancreática(hKLLK1), calicreína humana 2 (hKLLK2) y PSA (hKLLK3).

El Antígeno Prostático Específico (PSA)

Es una glucoproteína producido por el epitelio secretor prostático, en condiciones normales y malignas. El PSA en sangre periférica se encuentra en forma inactiva. Fue descubierto como isoforma derivadas de PSA libre de la porción benigna de la próstata (zona transicional) y el proPSA está más relacionado con la presencia del tumor o zona periférica.

El valor normal del PSA es 4ng/mL a partir de los 60 años. Su concentración aumenta por diversos factores, la edad, tamaño de la próstata y por hiperplasia prostática benigna (HPB)^{2, 42}. Asimismo, se incrementa en: prostatitis, infartos prostáticos, al manipular las vías urinarias, las biopsias, cistoscopias o cirugías prostáticas^{46, 47}.

El PSA es un marcador específico de tejido prostático y no de cáncer. No es específico se presenta en otras patologías prostáticas como HPB y prostatitis siendo normal en pacientes con carcinoma prostático⁴⁷.

Situaciones en las que están aumentados los marcadores tumorales de la próstata y se mide con las concentraciones de PSA⁴⁸. Algunas personas con diagnóstico de cáncer de próstata presentan valores inferiores a la normal aun con valores altos no confirma CP⁴⁷. Se incrementa por año 0.75 ng/mL, por la edad aumenta anualmente en 0.04 ng/mL lo que indica el aumento del tumor. Los valores normales de PSA (tabla 2).

Tabla 2. Relación de la edad con los valores de PSA

| Edad | PSA normal | Nivel PSA | Interpretación |
|---------|------------|-----------|---|
| 40 – 49 | 2.5 | <3 | Baja probabilidad de CA |
| 50 – 59 | 3.5 | 3-20 | Probabilidad variable de CA de próstata |
| 60 - 69 | 4.5 | >20 | Frecuentemente indica CA de próstata |
| 70 - 79 | 6.5 | >50 | Normalmente indica CA con metástasis |

Situaciones en las que están aumentados los marcadores tumorales de la próstata y se mide con las concentraciones de PSA⁴⁸.

Tabla 3. Situaciones en las que está aumentado el PSA

| | |
|------------|--|
| PSA | <ul style="list-style-type: none"> - Cáncer de próstata - Hipertrofia prostática. - Cistitis, uretritis, prostatitis. - Eyaculación. - Biopsias prostáticas⁴⁸. |
|------------|--|

Existe una relación entre el volumen de la próstata y el crecimiento. Los resultados de PSA > 10 ng/mL en dos ocasiones justifican la presencia de CP y en este caso es mejor realizar una biopsia ecodirigido. Hacer r una determinación de PSA libre y el cálculo del cociente PSA/PSA total ⁴⁷.

Es una proteína producida por las células de la próstata. El PSA se hace para ayudar a diagnosticar y hacerle seguimiento al cáncer de próstata en los hombres. Sólo con una biopsia de próstata se puede diagnosticar este cáncer. Los hombres mayores por lo general tienen niveles de PSA ligeramente más altos que los hombres más jóvenes ⁴⁹. Un nivel de PSA alto ha sido asociado con un incremento en la probabilidad de tener cáncer de próstata. Los afroamericanos y asiáticos americanos pueden necesitar pruebas de control si tienen niveles de PSA más bajos. Un PSA que cambia rápidamente, incluso dentro del rango normal, aumenta la probabilidad de cáncer. La prueba para el PSA es una herramienta importante para detectar el cáncer de próstata, pero no es infalible.

2.6 Biopsia Gleason

2.6.1 Estadios del cáncer de próstata

Confirmado la presencia de cáncer de próstata se evalúa las dos fases evolutivas: fase inicial y fase avanzada. En cada fase las células tienen diferentes modos de agresividad y el tratamiento farmacológico y las terapias varía para cada caso. Esta agresividad se clasifica mediante el sistema "Gleason", Patólogo Norteamericano ⁴⁸.

Clasificación TNM

T: valora el volumen del tejido prostático afectado.

N: la extensión de la enfermedad a los ganglios linfáticos

M: la presencia o ausencia de metástasis.

(1). Cantidad de próstata afectada o tejidos u órganos adyacentes

Categoría T:

T1. Clínicamente no es un tumor, no palpable por tacto rectal, ni visible por imagen.

T2. Tumor perceptible y localizado en la próstata.

T3. El tumor se encuentra extendido a la cápsula prostática o que invade las vesículas seminales.

T4. Tumor invadido a los sitios cercanos de vesículas seminales, cuello de la vejiga, recto o músculos elevadores del recto

(2) Afectación de ganglios linfáticos regionales

Categoría N

N0: no existe afectación tumoral de los ganglios regionales. ·

N1: hay afectación tumoral de los ganglios linfáticos regionales

(3) Metástasis a distancia

Categoría M

M0: los ganglios linfáticos no son afectados.

M1: los ganglios linfáticos están afectados regionalmente ⁴⁸.

La escala patológica de Gleason

El sistema Gleason es un patrón de medida que determina la agresividad histológica. La mayoría de los cánceres son adenocarcinoma que surge del epitelio acinar. Este patrón fue propuesto por el Dr. Donal Gleason, como una Plantilla histológico para medir el crecimiento de adenocarcinoma prostático, relaciona la lectura clínica con el grado de tumor de la escala de Gleason como patrón arquitectónico primario (predominantes). Secundario (por la prevalencia) ⁴⁷. Identificado se asigna con grados de 1 a 5. Siendo uno (1) el más diferenciado ⁴⁹.

Los patrones primarios y secundarios influyen en el pronóstico histológico. El grado Gleason trabaja con puntuaciones de 2(1+1=2)

representa a tumores de composición uniforme con patrón uno (1) Gleason. Hasta llegar a 10(5+5=10) representa a tumores totalmente diferenciado de la escala.

El sistema Gleason presenta 5 tipos de patrones:

El sistema Gleason define 5 patrones del crecimiento histológico

Patrón 1: representa solo una lesión nodular.

Patrón 2: valora las variaciones del tamaño de las glándulas neoplásicas.

Patrón 3: es más común, son glándulas neoplásicas discretas están agrupados y son pequeñas.

Patrón 4: las glándulas están fusionadas, forman un patrón cribiforme, fusionado es irregular.

Patrón 5: se detecta la necrosis dentro de la glándula que involucra al típico adenocarcinoma, con un crecimiento sólido⁵⁰.

2.7 Tratamiento

Pichardo, escribió que para tratar el CP se debe iniciar con cambio del estilo de vida, no consumir los irritantes vesicales: café, alcohol, picantes. La otra forma es con cirugía radical de la próstata antes que se propague. El procedimiento para tratar el cáncer de próstata depende de ciertos indicadores como la edad, condiciones físicas y el grado del cáncer de próstata⁶.

Tratamiento con quimioterapia

Este tratamiento se realiza con fármacos antineoplásicos, cuando la enfermedad ya es neoplásicas o cancerígenas, su función es impedir la reproducción de las células cancerosas⁵⁰.

El tratamiento con la radioterapia se realiza de dos maneras una externa y otra interna. La externa consiste el uso de rayos de energía alta para destruir las células cancerosas. La interna conocida como la braquiterapia consiste en insertar semillas radiactivas dentro de la próstata⁵¹

Tratamiento con fármacos

El tratamiento es para grupos de pacientes que presentan síntomas leves, en que los médicos recomiendan lo siguiente: espera lenta y tratamiento médico.

Las indicaciones quirúrgicas absolutas son por: retención urinaria refractaria a tratamiento médico y por intento de retiro de sonda, infección recurrente de las vías urinarias.

(a) Espera lenta

El tratamiento para hombres con puntajes de síntomas leves. Para los hombres con síntomas moderados a leves, con infección recurrente a las vías urinarias, hematuria recurrente macroscópica, cálculos vesicales, insuficiencia renal o divertículos vesicales.

(b) Tratamiento médico

Este tratamiento es con dos tipos de fármacos

(1) Losalfa-1-bloqueadores de acción prolongada.

-Terazosina: se inicia con 1mg al día por 3 días. y se aumenta a 2 mg al día por 11 días.

-Doxazosina: se inicia con 1 mg al día durante 7 días, se aumenta durante 7 días.

Los medicamentos más usados son: Tamsulosina, Alfuzosina, Silodosina.

(2) Inhibidores de la 5- alfa-reductasa

Se clasifica en dos fármacos:

Finasterida: bloquea la conversión de la testosterona en dihidrotestosterona. Afecta al componente epitelial de la próstata, por lo que reduce el tamaño de la glándula y el mejoramiento de los síntomas, se requiere un mínimo de tratamiento de 6 meses, los efectos secundarios son poco comunes, pero son disminución de la libido.

Dutasterida inhibe las isoenzimas de 5 alfa-reductasa. Hay mejoría de síntomas: velocidad máxima del chorro urinario, menor riesgo de retención urinaria aguda y la necesidad de cirugía. los efectos secundarios

son poco comunes, pero incluyen: disminución eréctil, libido disminuido, ginecomastia y trastornos de eyaculación⁵².

Por lo mismo, el Finasterida como Dutasterida son fármacos usados para disminuir las hormonas masculinas producidas por el cuerpo que impide la acción de la hormona testosterona se convierta en dihidrotestosterona cuya concentración elevada apoya el aumento del cáncer próstata. Por lo que podemos decir que ambos disminuyen el riesgo de muerte por este cáncer. Ha mostrado que tomar Finasterida o Dutasterida disminuye el riesgo de cáncer de próstata, pero no se sabe si estos medicamentos disminuyen el riesgo de muerte por este cáncer^{53, 54}.

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1 El tipo de investigación

El tipo de investigación es experimental y descriptivo

3.2 Material biológico

Rata albina, de la línea Holtzmann

Extracto de las cortezas de *Tabebuia impetiginosa* (Mart. ex DC.) Standley recolectado del Distrito de Juan Guerra, Provincia de Tarapoto, Departamento de San Martín.

3.3 Población de estudio

Las cortezas del árbol de *Tabebuia impetiginosa* (Mart. ex DC.) Standley “guayacán”. Cantidad cinco kilos.

Ratas de la línea Holtzmann, adquiridas en el Instituto Nacional de Salud de Chorrillos. Lima - Perú.

3.4 Tamaño de la muestra

5 kg de corteza de *Tabebuia impetiginosa* (Mart. ex DC.) Standley “guayacán”.
30 animales Albinas de línea Holtzmann, de un mes y medio de edad.

3.5 Equipos, material, reactivos

3.5.1 Equipos y materiales

Balanza

Cámara fotográfica

Estufa marca Memmert

Frasco para preparación de Testo virón Depot 250mg/mL

Frasco para preparar el extracto etanólico

Tapes chicos 6 unidades, para depositar órganos próstata

Tape medianos para el transporte de órganos

Equipo Cromatógrafo UHPLC

Descripción

Modelo: Dionex Ultimate 3000 UHPLC system (Thermo Scientific) de

Concentración de muestra: 10 mg/mL metanol

Volumen de inyección: 3 μ L

Columna: Kinetex © Evo C18 100 A (Part N° 00F-4726-AN) (150 x 2.1 mm x 1.7 μ m) con temperatura de columna: 30 °C. UV de referencia: 220 y 366 nFlujo: 0.3 mL/min temperatura de inyección: 20 °C

Espectrómetro de masas (Em). Instrumento: Q Exactive Plus (Thermo Scientific)

Parámetros descaneo. Con Rango: 150 – 2000m/z. **de** Resolución: 70 000 Microscans: 1 AGC target: 1×10^6 .

De parámetros de ionización

Fuente de ionización: ESI. Modo de ionización: positivo/negativo

Voltaje de espray: 4.20 KV Temperatura de capilar: 300°C. Gas carrier: N₂ (Sheath gas flowrate: 55, Sweep gas, conflowrate: 1) S-lens RF **Level:** 100

3.5.2 Reactivos

Agua destilada

Etanol de 96°C

NMU (N- nitroso-N -Metilurea) agente inductor de cáncer

Propilenglicol

Testosterona (Testovirón Depot 250 mg/mL)

Tween 80

3.5.3 Análisis de sangre

Análisis de sangre para bioquímica de:

Antígeno prostático (PSA)

Hemograma completo
Dosaje de glucosa
Proteína C Reactiva
Prueba de función hepática
Prueba de función lipídica
Prueba de función renal
Súper oxido de Dismutasa (SOD)

3.5.4 Muestra Biológica

Corteza de *Tabebuia impetiginosa* (Mart. ex DC.) Standley “guayacán”, desecada y granulada. Recolectada en el Distrito Juan Guerra; Provincia de Tarapoto, Departamento de San Martín (Perú). Ubicado de 200 a 300 msnm.

Los animales de experimentación fueron ratas macho de un mes y medio de edad de la cepa albina Holtzmann. Procedente del Instituto Nacional de Salud de Chorrillos. Lima - Perú.

(1) Preparación del agente inductor de cáncer

Se preparó el agente inductor del cáncer en próstata de ratas, pesando 5 gramos de N- nitroso - N - Metilurea (NMU); Testosterona 250 mg/mL (Testovirón Depot) de 3 ampollas. Se mezcló las tres ampollas para ser administradas junto con los extractos evaluados.

(3) Preparación de extracto etanólico de *Tabebuia impetiginosa* (Mart. ex DC.) Standley “guayacán”. El extracto se preparó pesando 5 gr del extracto etanólico, se diluyó con 5 mL de Tween 80 líquido (Hamex Polyoxyethylerusorb Morkylrealleate), se agregó 12 mL de propilenglicol rotando constantemente se aforó a 50 mL con agua destilada.

(3) Animales de experimentación

Ambiente para trabajo experimental

Local: bioterio de “San Fernando” de la Facultad de Medicina de la UNMSM, ambiente especial para trabajos experimentales de

investigación, con mesas preparado para administrar medicamentos y productos a evaluar. Con divisiones para mantener animales con jaulas especiales con viruta, además, para proveer alimentos balanceados con luz y agua a libertad.

Pesos: se pesaron todas las ratas en una balanza semianalítico (peso 1 a 500 g) pesos que fueron realizados cada 20 días según las especificaciones de la técnica.

Clasificación: las treinta ratas fueron agrupados al azar y se formaron cinco grupos de 6 animales en cada grupo experimental.

Identificación: para identificar a los grupos se hizo impresiones con líneas horizontales en sus colas, empleando los colores: Rojo-Verde (Blanco), Rojo (positivo), Azul (3er grupo), Negro (4° grupo) y Verde (5° grupo) y los números romanos: I, II, III, IV, V.

Tamaño de la muestra: treinta ratas macho albinas de la línea Holtzmann de un mes y medio.

(4) Recolección del material vegetal

Las cortezas de *Tabebuia impetiginosa* (Mart. ex DC) Standley “guayacán”, fueron recolectadas del Distrito de Juan Guerra, Provincia de Tarapoto, Departamento de San Martín. Fue Certificado e Identificado por el Biólogo José Campos de la Cruz con registro de profesionales de certificación e identificación taxonómica de especímenes y productos de flora-resolución directoral N° 0311-2013-Minagri-Dgffs-DGFFS.

(4) Preparación del extracto

Las cortezas fueron clasificados y lavados por tres veces para eliminar los restos adheridos de tierra y polvo. se secó en un ambiente de 25 a 30°C. Se desintegró a trozos para luego moler hasta convertir en polvo fino con una moladora (Molino para moler hojas, tallos y raíces de

plantas) para macerar. La maceración se hizo pesando cien gramos de las cortezas en polvo con 1000 mL de etanol de 96°c, se dejó en reposo por 7 días, protegido de luz y calor en un ambiente fresco y seguro¹⁷.

El macerado se filtró, con el residuo resto se hizo otra maceración en las mismas condiciones que el anterior. Ambos filtrados se mezclaron y se evaporaron a sequedad en una estufa marca Memmert a 40°C de temperatura de aire circulante por 48 horas. Se guardó en frasco de color ámbar oscuro⁵⁵.

(6) Ensayo fitoquímico de la corteza de *Tabebuia impetiginosa* (Mart. ex DC) Standley “guayacán”

El análisis fitoquímico se realizó por medio de perfil químico de compuestos (identificación por compuestos) Cromatografía líquida de Ultra alta performance acoplada con espectrómetro de masas Q-Orbitrap (UHPLC-MC-Q-ORBITRAP), en el Centro de Investigaciones de Productos Naturales LID-Laboratorio 209 de la Universidad Peruana de Cayetano Heredia y se pudo determinar la presencia de 32 compuestos químicos.

3.6 Inducción a neoplasia prostática

El estudio de plantas en seres humanos es complejo, razón por la cual tenemos que recurrir a modelos experimentales con animales que nos permite estudiar los modelos patológicos induciendo cáncer en órganos de experimentación y las consecuencias que esto debe tener. La mayoría de los modelos se realizan en roedores por las ventajas que ofrece con respecto a otros animales de experimentación por su fácil manipulación¹⁵.

Métodos y procedimientos

Método: inducción a neoplasia próstata se hizo según: (Ferraz de Souza, et al 2002; Arroyo et al, 2007)⁵⁶.

Procedimiento

(1). Las ratas se aclimataron durante siete días, en jaulas metálicas especiales con viruta de madera puesta en el interior de la jaula. (2). Se utilizaron 30 ratas de línea albina Holtzmann (220 ± 25 g), se formó en cinco grupos, pesados y codificados según el diseño (tabla 4)

Tabla 4. Esquema de inducción del cáncer de próstata

| Tratamiento | | Dosis |
|-------------|-------------------------------|--------------------------------------|
| 1. | Solución de suero fisiológico | 4.00 mL/Kg |
| 2. | NMU+ Testosterona | 0.2 mL + 0.2mL |
| 3. | NMU+ Testosterona + Extracto | 0.2 mL + 0.2 mL + 50mg/kg(0.5mL) |
| 4. | NMU + Testosterona + Extracto | 0.2 mL + 0.2 mL + 250 mg/kg (1.0 mL) |
| 5. | NMU + Testosterona + Extracto | 0.2 mL + 0.2mL + 500mg/kg (1.5 mL) |

- (3). La inducción a neoplasia en próstata de ratas se hizo administrando 0.2 mL de solución de N-nitroso-N-metilurea (NMU), por vía intramuscular (IM), por una sola vez.
- (4). seguidamente se administró, el Testosterona 0,2 mL a todo el grupo, por vía intramuscular.
- (5). Luego se administró el extracto de *Tabebuia impetiginosa* a diferentes dosis: 50, 250 y 500 mg/kg de peso, por vía oral.
- (6). La administración de Testosterona y los extractos se hizo interdiariamente durante cuarenta semanas (10 meses de experimento).
- (7). Al final de este procedimiento, se extrajo sangre mediante la punción cardiaca para hacer los exámenes auxiliares de: hematología, bioquímica, prueba de función hepática, perfil lipídico, renal, Proteína C reactiva, superóxido de dismutasa (SOD) y glucosa.
- (8). Los animales fueron eutanasiados utilizando con pentobarbital (Halatal) de 100 mg/Kg, luego se retiraron las próstatas para su evaluación macro y microscópica.
- (9). Toda la pieza de próstata se conservó en una solución de formol al 10%, para efectuar su estudio histológico correspondiente ⁵⁶.

3. Verificar el efecto quimioprotectora a nivel histológico de la próstata de ratas que recibieron el extracto de la corteza de la planta.

Se verificó el efecto quimioprotector del extracto de *Tabebuia impetiginosa* (Mart. ex DC.) Standley “guayacán”, a través de los cortes histológicos de la próstata de ratas con el objetivo de verificar su efecto. Las piezas de próstata se fijaron en formol al 10 % en PBS por 24 horas. Este trabajo de cortes histológicos se hizo en el Instituto de Patología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

3.1 Observar posibles cambios a nivel hematológico, bioquímico, histopatológico en las ratas que recibieron el extracto etanólico de *Tabebuia impetiginosa* “guayacán” con inducción de cáncer en próstata de ratas.

Para observar los cambios hematológicos y bioquímicos se extrajo sangre de ratas, extrayendo sangre mediante punción cardiaca, para las siguientes pruebas: hemograma completo, antígeno prostático (PSA), dosaje de glucosa, Proteína C Reactiva, prueba de función hepática, lipídico, prueba de función renal y súper oxido de dismutasa (SOD).

3.2 Hemograma completo: hemograma es un proceso hematológico que consiste en contar los glóbulos rojos, glóbulos blancos, hemoglobina y hematocrito en la sangre. Esto permite detectar los problemas de enfermedades y afecciones de funcionamiento de los órganos del cuerpo humano⁵⁷.

3.3 Perfil lipídico

Se hizo el análisis de triglicéridos, colesterol, lípidos de alta densidad (HDL), lípidos de baja densidad (LDL) y lípidos de muy baja densidad (VLDL). La dieta de grasa puede estar relacionado con problemas de cáncer de próstata⁵⁸.

3.4 Antígeno prostático (PSA)

El valor normal de PSA es $\leq 4\text{ng/mL}$, por encima de este valor es recomendable hacerse una biopsia prostática ecodirigido, asimismo, el PSA es una prueba

altamente sensible. Sin embargo, la probabilidad de elevarse ocurre también en otras patologías distintas al cáncer de próstata ⁵⁹.

3.5 Proteína C reactiva (PCR)

La Proteína C Reactiva, es una globulina gamma anormal, que aparece tempranamente en personas que sufren infecciones distintas a neumonía y trastornos no infecciosos afirmó Aiquel (1977). No se presenta en sanos. Aparece en el suero de personas que sufren algunas infecciones y su valor clínico se puede comparar con la velocidad de sedimentación globular⁵⁸. Es sintetizada en el hígado y, se utiliza como marcador de inflamación, su positividad establece el nivel de globulina alfa como consecuencia de infecciones con mayor precesión en riesgos de enfermedades cardiovasculares ⁶⁰.

3.6 Perfil hepático

Las pruebas hepáticas, se realizaron con la finalidad de obtener información de las concentraciones de: bilirrubina total, proteínas totales, fosfatasa alcalina, alanina aminotransferasa (ALT) (GPT), aspartato aminotransferasa (AST) (GOT). Además, esto permite evaluar las lesiones, infecciones y enfermedades que afectan al hígado. Asimismo, estas pruebas hepáticas permiten evaluar, los efectos secundarios de los medicamentos⁶¹.

3.7 Análisis estadístico

El análisis estadístico se basó en el uso de la prueba estadística de Análisis de Varianza (ANAVA o ANOVA), se probó previamente el cumplimiento de los supuestos: la normalidad de residuos con el estadístico.

Ingresaron al estudio treinta animales de experimentación. Se verificó la normalidad de las variables de interés (peso, perfil lipídico, perfil hepático, bioquímica sanguínea y hemograma) mediante la prueba de Shapiro-Wilk obteniendo como conclusión que las variables no describían una distribución normal.

CAPITULO IV. RESULTADOS

4.1 Estudio fitoquímico

En el estudio fitoquímico del extracto etanólico de *Tabebuia impetiginosa* (Mart. Ex DC) Standley “guayacán”, se determinó que la corteza presenta compuestos químicos llamados metabolitos secundarios considerados los “principios activos” de gran utilidad para los seres humanos; en diferentes concentraciones. El ensayo se realizó por medio de Cromatografía líquida de ultraaltaperformance acoplada a Espectrometría de Masas Q-Orbitrap (UHPLC-MS-Q-Orbitrap). El extracto de la corteza *Tabebuia impetiginosa* presenta 32 componentes, siendo los más relevantes por sus propiedades farmacológicas y biológicas los siguientes números: N° 3 TR 4.49 min CATALPOL benzoilado el oxidrilo.

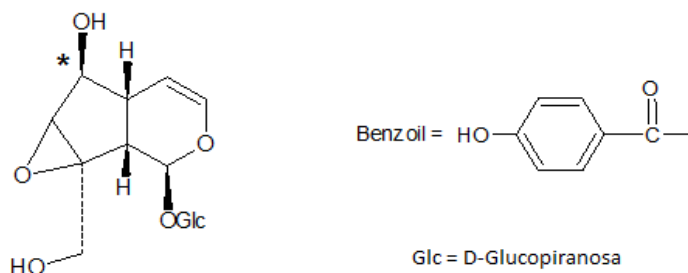
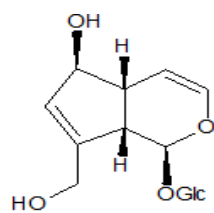


Figura 11. Catalpol

Es particularmente interesante la presencia del compuesto N° 5 TR 6.30 min, que tiene un núcleo parecido al catalpol, en este caso lleva un grupo oxidrilo y se denomina *impetiginoside A* benzoilado y glicosidado con D-glucopiranososa. Este glicósido se encuentra en *Plantago major* (llantén mayor). Esta planta tiene propiedades astringentes, cura la faringitis y laringitis.¹³ El compuesto: N° 4TR 5.16 min es un derivado de la aucubina; los compuestos; N° 10 TR 10.63 min y 14 TR 11.6 min, son derivados de la aucubina. La aucubina también está presente en el llantén. Otros autores reportan que llantén se usa para las terapias en lesiones inflamatorias y bucales⁶².



AUCUBINA

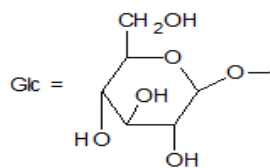
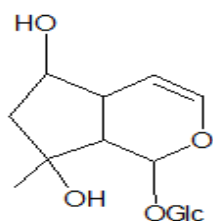


Figura 12.

Aucubina

De la especie *Ajuga salicifolia* se ha aislado ionona, iridoides y fenil etanoide; de esta especie se ha aislado un principio citotóxico y anti leucémico y el compuesto ajugol⁶³. Ajugol aparece en los siguientes compuestos: N° 11 TR 10.87 min; N° 12 TR 11.16 min; N° 19 TR 13.46 min; N° 21 TR 14.38 min.

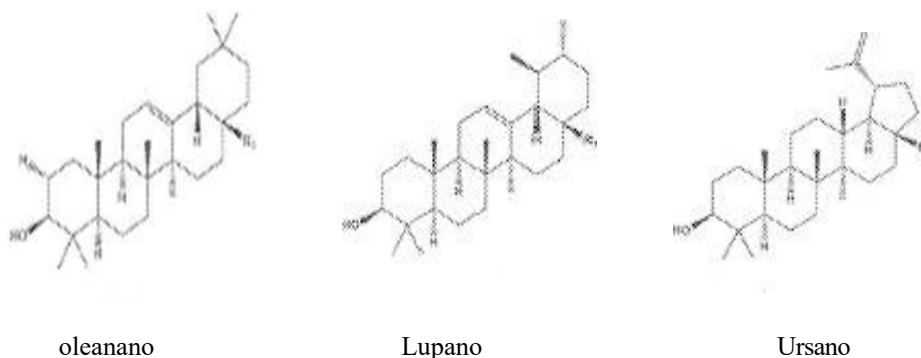


Glc = D-Glucopiranososa

GLICÓSIDO AJUGOL

Figura13. Glicósido ajugol

El extracto de *T. impetiginosa* también contiene derivados del ácido oleanólico⁶⁴, da cuenta que los tres triterpenos con actividad antitumoral tienen los siguientes núcleos, lupanos, ursanos y oleananos. A este último grupo pertenece el ácido oleanólico



oleanano

Lupano

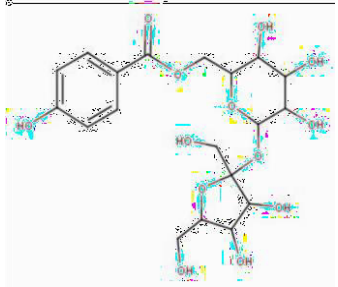
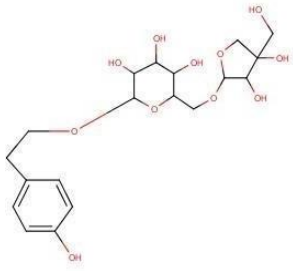
Ursano

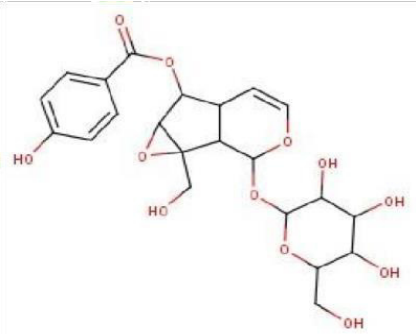
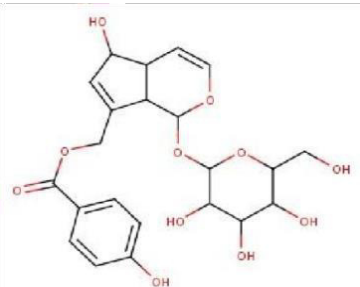
Figura 14. Derivados del Ácido oleanólico

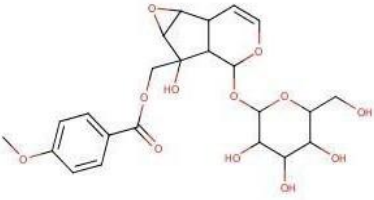
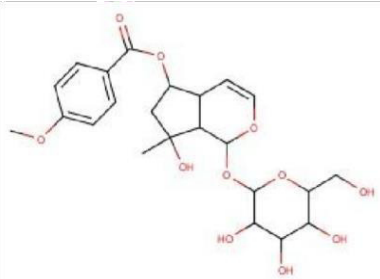
En el presente estudio se registran 4 compuestos en cuyas estructuras, el ácido oleanólico está integrado a la molécula, al cual se atribuye la propiedad antitumoral. Los productos N° 29 TR 21.19 min derivado del ácido deanólico producto; 30 TR 21.72, producto; 31 TR = 22.30 min (éster de D-Glucosa); y producto; 32 TR 23.55 min (Glicósido), N° 17; N° 18, N° 22, N° 27.

COMPUESTOS IDENTIFICADOS EN EXTRACTO DE *Tabebuia impetiginosa* (Mart. ex DC.) Standley “guayacán”

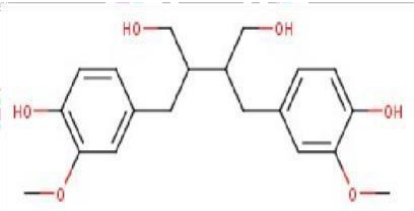
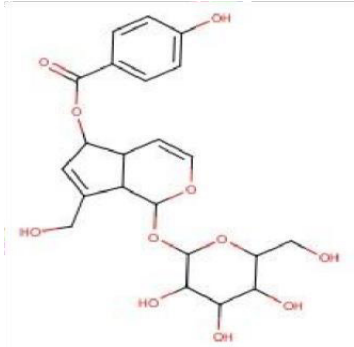
Por medio del análisis de Cromatografía líquida de ultra-altaperformance acoplada a Espectrometría de Masas Q-Orbitrap se pudo determinar la presencia de los siguientes 32 compuestos: MS-ES (espectrómetro de masas). MS: Espectrómetro.

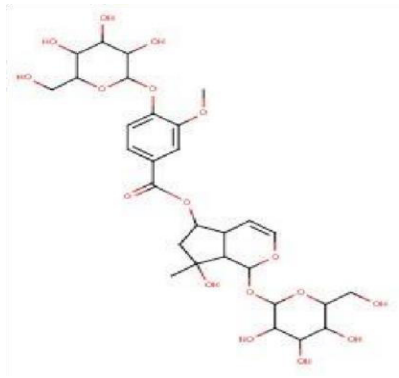
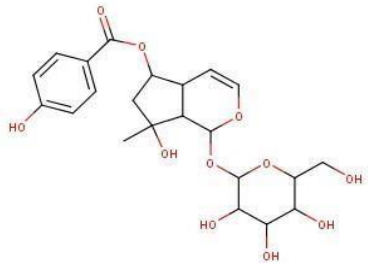
| N° | t _R | UV λ _{max} (nm) | MS-ES ⁻ | MS ² | MS-ES ⁺ | MS ² | Masa del compuesto | Fórmula molecular | Estructura química putativa |
|----|----------------|--------------------------------|--------------------|--|--------------------|-----------------|--------------------|---|--|
| 1 | 2.53 | | 461.1311 | 281.0672, 239.0564, 179.0347, 137.0239, 93.0337 | | | 462 | C ₁₉ H ₂₆ O ₁₃ | 6-(4-Hydroxybenzoyl) sucrose  |
| 2 | 2.68 | | 431.1570 | 191.0560, 149.0451, 101.0236, 89.0236, 71.0129, 59.0129 | | | 432 | C ₁₉ H ₂₈ O ₁₁ | 2-(4-Hydroxyphenyl) ethanol; 1-O-[β-D-Apiofuranosyl(1→6)-β-D-glucopyranoside]  |

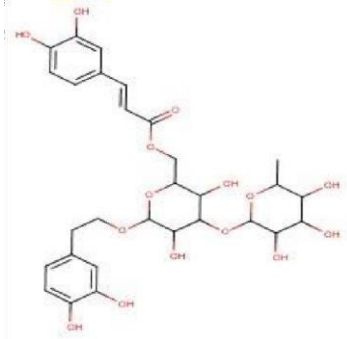
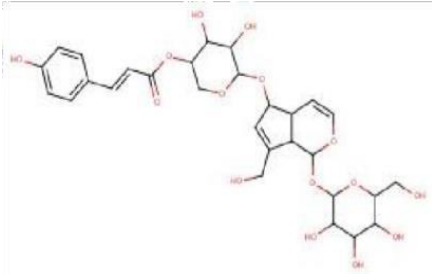
| | | | | | | | | | |
|---|------|--|----------|--|--|--|-----|---|---|
| 3 | 4.49 | | 481.1362 | 281.0672, 239.0563, 179.0348, 137.0239, 114.0444, 93.0337 | | | 482 | C ₂₂ H ₂₆ O ₁₂ | <p>Catalpol; 6-O-(4-Hydroxybenzoyl)</p>  |
| 4 | 5.16 | | 465.1411 | 281.0672, 239.0564, 179.0348, 1370239, 93.0337 | | | 466 | C ₂₂ H ₂₆ O ₁₁ | <p>Aucubigenin; 10-O-(4-Hydroxybenzoyl), 1-O-β-D-glucopyranoside</p>  |

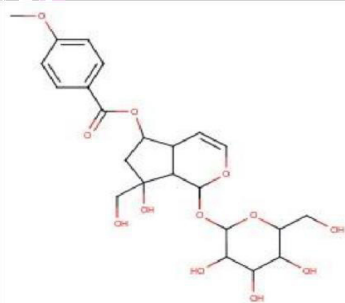
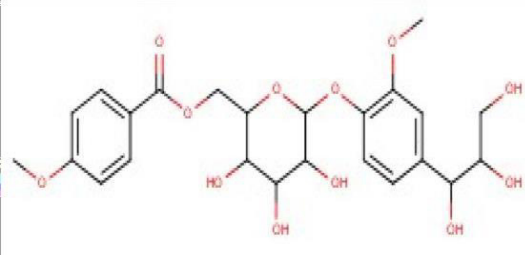
| | | | | | | | | | |
|---|------|----------|----------|---|----------|---|-----|---|---|
| 5 | 6.30 | 199, 260 | 495.1518 | 281.0672 221.0456 165.0553 137.0238 125.0239 93.0337 | | | 496 | C ₂₃ H ₂₈ O ₁₂ | 10-(4-Methoxybenzoyl) impetiginoside A  |
| 6 | 8.04 | 196, 259 | 481.1363 | 281.0673 207.0299 137.0268 119.0342 93.0337 87.0079 | 483.1503 | 257.0808 211.0754 175.0390 121.0287 97.0289 85.0290 81.0341 | 482 | C ₂₃ H ₃₀ O ₁₁ | 6-O-(4-Methoxybenzoyl) ajugol  |

| | | | | | | | | | | |
|---|------|-----------------------------|----------|---|----------|--|-----|---|--|--|
| 7 | 8.59 | | 785.2598 | 623.2206 417.2616 179.0648 161.0241 135.0446 89.0236 | | | 786 | C ₃₅ H ₄₆ O ₂₀ | Hydroxytyrosol 1-O-[[β-D-Glucopyranosyl-(1→6)-[α-L-rhamnopyranosyl(1→3)][3,4-dihydroxy-Ecinnamoyl-(→4)]-β-D-glucopyranoside] | |
| 8 | 9.02 | 200, 217, 261, 290 | 567.1733 | 554.8246 413.1111 251.0561 137.0239 | 591.1689 | 561.1600 437.1056 349.0894 293.0637 | 568 | C ₂₆ H ₃₂ O ₁₄ | 1,2,4-Benzenetriol; 1,2-Di-Me ether, 4-O-[4hydroxybenzoyl-(→5)-β-D-apiofuranosyl-(1→6)-β-D-glucopyranoside] | |

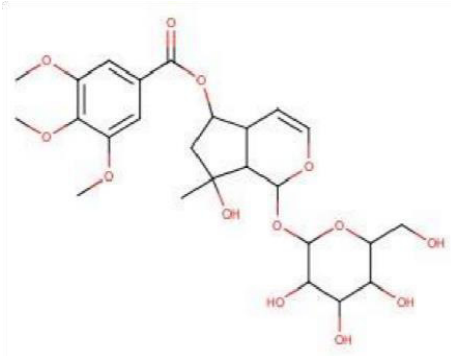
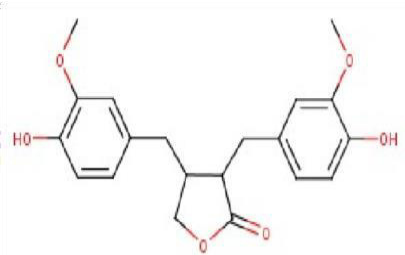
| | | | | | | | | | |
|----|-------|-------------|----------|---|----------|--|-----|---|--|
| 9 | 9.34 | | 361.1665 | 346.1429, 315.1244, 179.0711, 165.0554, 154.0267, 122.0367 | | | 362 | C ₂₀ H ₂₆ O ₆ | 3,3'-Dimethoxy-8,8'-lignan-4,4',9,9'-tetrol  |
| 10 | 10.63 | 194, 259 | 465.1412 | 285.0774, 137.0237, 93.0337 | 484.1807 | 322.1430, 149.0594, 131.0489, 121.0647, 103.0544, 93.0701 | 466 | C ₂₂ H ₂₆ O ₁₁ | 6-O-(4-Hydroxybenzoyl)-6-epiaucubin  |

| | | | | | | | | | |
|----|-------|----------|----------|-----------------------|----------|---|-----|---|--|
| 11 | 10.87 | 200, 258 | 659.2207 | 167.0346, 123.0444 | 711.2111 | 549.1577, 355.0999, 234.0498, 192.0392 | 660 | C ₂₉ H ₄₀ O ₁₇ | <p>Ajugol; 6-O-(4-β-D-Glucopyranosyloxy-3methoxybenzoyl)</p>  |
| 12 | 11.16 | 198, 258 | 467.1565 | 137.0237, 93.0337 | 491.1517 | 353.1200, 329.0989, 311.0882, 271.0781, 191.0674, 151.0751 | 468 | C ₂₂ H ₂₈ O ₁₁ | <p>Ajugol; 6-O-(4-Hydroxybenzoyl)</p>  |

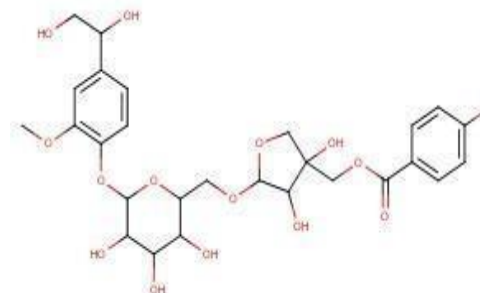
| | | | | | | | | | |
|----|-------|---------------------|----------|--|--|--|-----|---|---|
| 13 | 11.49 | | 623.1996 | 461.1675, 315.1091, 179.0347, 161.0240 135.0445, 113.0237 | | | 624 | C ₂₉ H ₃₆ O ₁₅ | <p>Hydroxytyrosol; 1-O-[α-L-Rhamnopyranosyl-(1\rightarrow3)[3,4-dihydroxy-<i>E</i>-cinnamoyl-(\rightarrow6)]-β-Dglucopyranoside]</p>  <p>The image shows the chemical structure of a complex glycoside. It features a central rhamnopyranose ring linked at its C1 position to a cinnamoyl chain. This chain is further linked at its C6 position to a glucose ring. The glucose ring is substituted at its C4 position with a hydroxytyrosol moiety, which consists of a benzene ring with two hydroxyl groups and a propyl side chain.</p> |
| 14 | 11.61 | 197, 217, 329 | 623.1994 | 461.1673, 15.1090, 179.0347, 161.0240, 135.0445, 113.0236 | | | 624 | C ₂₉ H ₃₆ O ₁₅ | <p>Aucubigenin; 1-O-β-D-Glucopyranoside, 6-O-[4hydroxycinnamoyl-(\rightarrow4)-β-D-xylopyranoside]</p>  <p>The image shows the chemical structure of Aucubigenin. It consists of a central xylopyranose ring linked at its C1 position to a glucose ring. The glucose ring is substituted at its C6 position with a 4-hydroxycinnamoyl chain. This chain is further linked at its C4 position to another xylopyranose ring. The xylopyranose ring is substituted at its C2 position with a hydroxytyrosol moiety, which consists of a benzene ring with two hydroxyl groups and a propyl side chain.</p> |

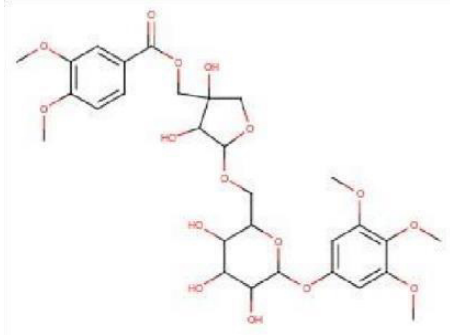
| | | | | | | | | | |
|----|-------|--|----------|---|--|--|-----|---|--|
| 15 | 11.84 | | 497.1673 | 317.1036 273.0385 221.0458 179.0359 167.0346 123.0445 89.0235 | | | 498 | C ₂₃ H ₃₀ O ₁₂ | 6-(4-Methoxybenzoyl)-5,7-bisdeoxycynanchoside  |
| 16 | 12.27 | | 509.1671 | 465.1387 329.1039 179.0347 161.0240 135.0446 | | | 510 | C ₂₄ H ₃₀ O ₁₂ | 1-(3,4-Dihydroxyphenyl)-1,2,3-propanetriol; (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>) form, 3'-Me ether, 4'- <i>O</i> -[4-methoxybenzoyl-(→6)-β-D-glucopyranoside]  |

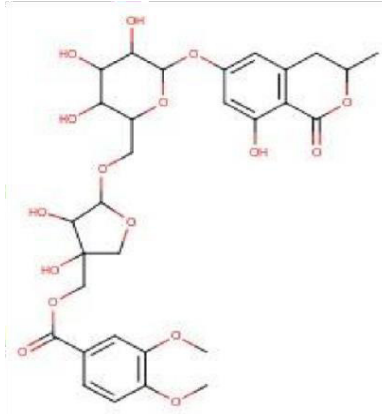
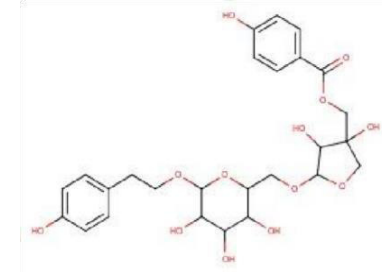
| | | | | | | | | | | |
|----|-------|---------------------|----------|---|--|--|-----|---|--|--|
| 17 | 12.42 | 203, 216, 259 | 657.2050 | 556.2460, 439.5323, 181.0504, 123.0405, 71.0129 | | | 658 | C ₃₄ H ₄₂ O ₁₃ | 3,3'-Dimethoxy-8,8'-lignan-4,4',9,9'-tetrol; (8 ξ ,8' ζ) form, 4-O-[4-Methoxybenzoyl-(\rightarrow 6)- β -D-glucopyranoside] | |
| 18 | 12.93 | | 641.2101 | 361.0341 209.0456 181.0505 137.0239 123.0446 93.0337 | | | 454 | C ₂₉ H ₃₈ O ₁₆ | 1-(3,4-Dihydroxyphenyl)-1,2-ethanediol; (ξ)-form, 3'-Me ether, 4'-O-[3,4-dimethoxybenzoyl-(\rightarrow 5)- β -Dapiofuranosyl-(1 \rightarrow 6)- β -D-glucopyranoside] | |

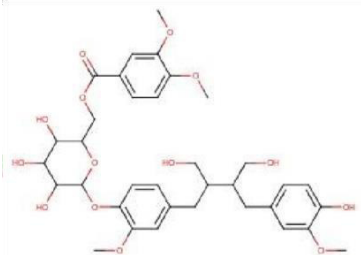
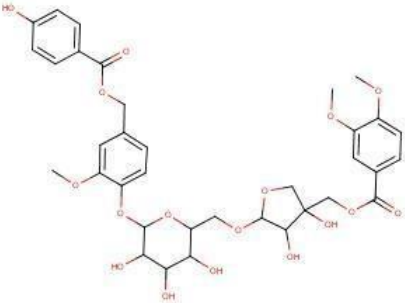
| | | | | | | | | | |
|----|-------|---------------------|----------|--|----------|--|-----|---|--|
| 19 | 13.46 | 201, 215, 259 | 541.1575 | 403.6671 296.458 175.0395 151.0397 93.0337 | | | 542 | C ₂₅ H ₃₄ O ₁₃ | Ajugol; 6-O-(3,4,5-Trimethoxybenzoyl)  |
| 20 | 13.77 | | 357.1359 | 342.1115, 209.0820, 137.0603, 83.0130 | 359.1493 | | 358 | C ₂₀ H ₂₂ O ₆ | 4,4'-Dihydroxy-3,3'-dimethoxy-8,8'-lignan-9,9'-olide  |

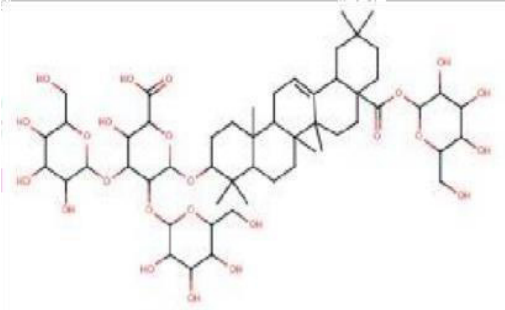
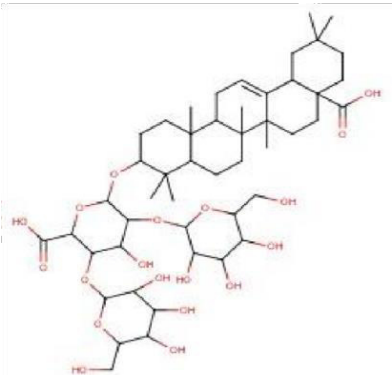
| | | | | | | | | | |
|----|-------|-----------------------------|----------|--|--|--|-----|---|--|
| 21 | 14.38 | 200, 219, 263, 293 | 557.1886 | 366.0862 207.0659 181.0504 123.0545 | | | 558 | C ₂₅ H ₃₄ O ₁₄ | Ajugol, 6-Epimer, penta-Ac |
| 22 | 14.96 | | 611.1990 | 547.2361 226.0634 181.0504 123.0444 | | | 612 | C ₂₈ H ₃₆ O ₅ | 1-(3,4-Dihydroxyphenyl)-1,2-ethanediol; (ξ)-form, 3'-Me ether, 4'-O-[4-methoxybenzoyl-(→5)-β-Dapiofuranosyl-(1→6)-β-D-glucopyranoside] |

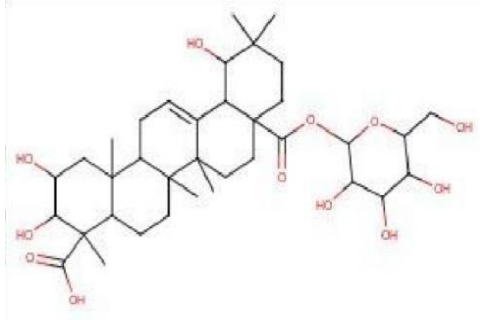
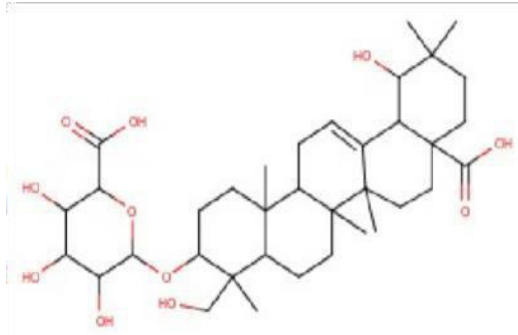


| | | | | | | | | | |
|----|-------|---------------------|----------|--|--|--|-----|---|---|
| 23 | 16.24 | 204, 216, 261 | 641.2101 | 480.8065, 211.0618, 181.0504, 166.0268, 123.0445 | | | 642 | C ₃₀ H ₄₀ O ₁₈ | <p>1,2,3,5-Benzenetrol; 1,2,3-Tri-Me ether, 5-O-[3,4dimethoxybenzoyl-(→5)-β-D-apiofuranosyl-(1→6)-βD-glucopyranoside]</p>  |
| 24 | 16.44 | 201, 220, 262 | 611.1993 | 568.6663, 233.0668, 181.0504, 166.0268, 125.0237 | | | 612 | C ₂₈ H ₃₆ O ₁₅ | <p>3-methoxy-4-hydroxybenzenemethanol 4-O-[3,4dimethoxybenzoyl-(→5)-β-D-apiofuranosyl-(1→6)-βD-glucopyranoside]</p> |

| | | | | | | | | | |
|----|-------|------------------|----------|---|--|--|-----|---|--|
| 25 | 16.83 | 201, 219, 261 | 651.2307 | 475.1828, 329.1248, 193.0504, 175.0397, 160.0161, 113.0236 | | | 652 | C ₂₉ H ₃₈ O ₁₆ | 3,4-Dihydro-6,8-dihydroxy-3-methyl-1 <i>H</i> -2-benzopyran-1 one; (<i>R</i>)-form, 6- <i>O</i> -[3,4-Dimethoxybenzoyl-(→5)-β-Dapiofuranosyl- (1→6)-β-D-glucopyranoside] |
| | | | | | | | | |  |
| 26 | 18.07 | | 587.1785 | 467.1566 449.1461 281.0671 239.0563 179.0347 137.0238 93.0337 | | | 552 | C ₂₆ H ₃₂ O ₁₃ | 5''- <i>O</i> -(4-Hydroxybenzoyl) osmanthuside H |
| | | | | | | | | |  |

| | | | | | | | | | |
|----|-------|---------------------|----------|---|--|--|-----|---|---|
| 27 | 18.57 | 201, 219, 264 | 687.2668 | 361.1665, 346.1426, 313.1449, 165.0553 | | | 688 | C ₃₅ H ₄₄ O ₁₄ | 3,3'-Dimethoxy-8,8'-lignan-4,4',9,9'-tetrol, (8E, 8'E)- form; 4O-[3,4-Dimethoxybenzoyl-(→6)-β-D-glucopyranoside |
| | | | | | | | | |  |
| 28 | 19.82 | 219, 261 | 731.2576 | 614.5239 549.1630 421.0605 181.0503 137.0238 93.0337 | | | | C ₃₁ H ₃₆ O ₁₄ | 3,4-Dihydroxybenzyl alcohol; 3-Me ether, 1'-O-(4hydroxybenzoyl), 4-O-[3,4-dimethoxybenzoyl-(→5)-βD-apiofuranosyl-(1→6)-β-D-glucopyranoside] |
| | | | | | | | | |  |

| | | | | | | | | | | |
|----|-------|--|-----------|---|--|--|------|---|---|--|
| 29 | 21.19 | | 1117.5460 | 955.4926, 731.4390, 569.3857, 4555.3558, 113.0236 | | | 1118 | C ₅₄ H ₈₆ O ₂₄ | Oleanolic acid, 3-O-[[β-D-Galactopyranosyl-(1→2)-[β-D-galactopyranosyl-(1→3)]-β-D-glucuronopyranoside], 28-O-β-D-glucopyranosyl ester |  |
| 30 | 21.72 | | 955.4928 | 793.4396, 731.4389, 569.3859, 455.3559, 111.0008 | | | 956 | C ₄₈ H ₇₆ O ₁₉ | Oleanolic acid 3-glycosides; 3-O-[[β-D-Glucopyranosyl-(1→2)-[β-D-glucopyranosyl-(1→4)]-β-Dglucuronopyranoside] |  |

| | | | | | | | | | |
|----|-------|--|----------|--|--|--|-----|---|--|
| 31 | 22.30 | | 679.3716 | 603.3580 503.3389 485.3284 437.3070 175.0246 157.0139 113.0237 85.0286 75.0078 | | | 680 | C ₃₆ H ₅₆ O ₁₂ | 2,3,19-Trihydroxy-12-oleanene-24,28-dioic acid; 28-O-β-D-Glucopyranosyl éster  |
| 32 | 23.51 | | 663.3761 | 487.3434, 455.3173, 157.0137, 113.0236, 85.0285, 71.0129 | | | 664 | C ₃₆ H ₅₆ O ₁₁ | 3,19,23-Trihydroxy-12-oleanen-28-oic acid, 3-O-β-DGlucuronopyranoside  |

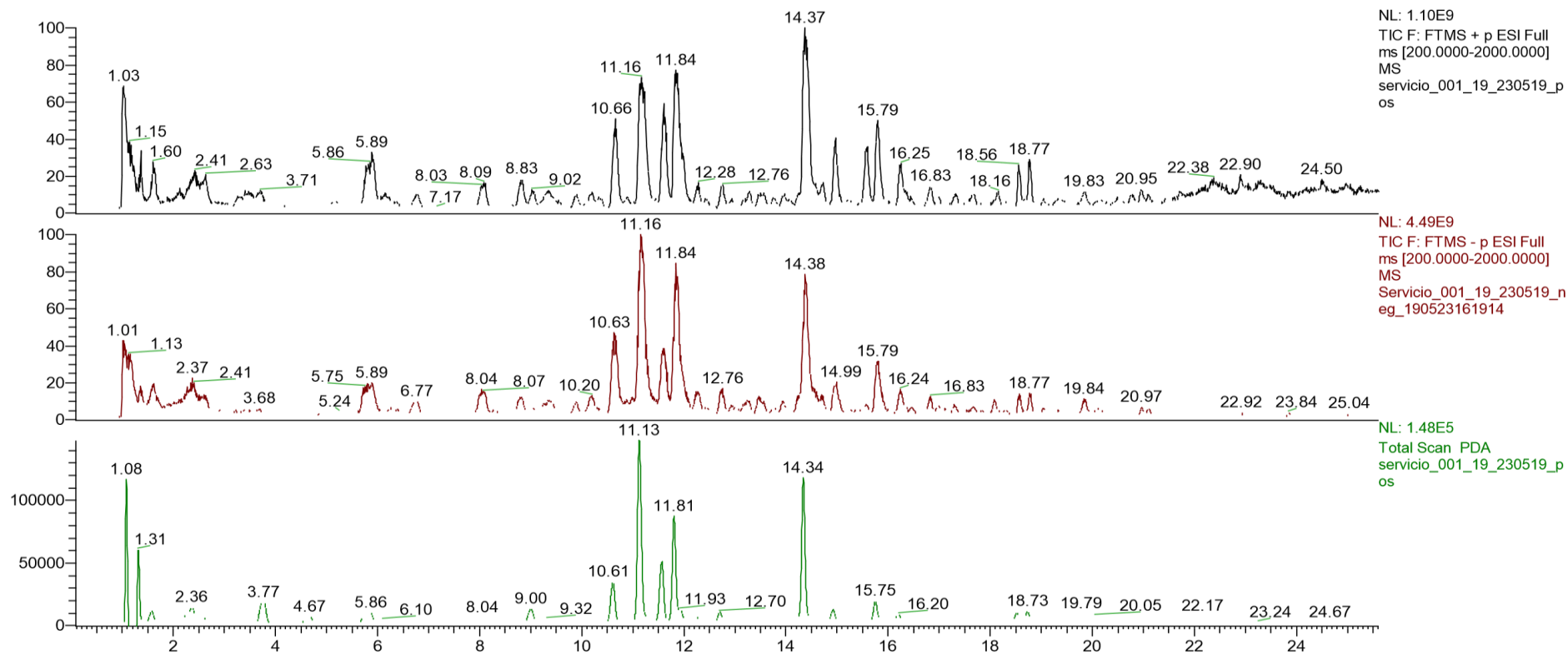


Figura 15. Cromatogramas de análisis LC-MS de extracto de *Tabebuia impetiginosa*

- Parte superior: Cromatograma de corriente iónica total (TIC) ESI en modo positivo (Full MS)
- Parte media: Cromatograma de corriente iónica total (TIC) ESI en modo negativo (Full MS)
- Parte inferior: Cromatograma UV (254 nm)

4.1 El efecto quimioprotector en las próstatas a nivel macroscópico presentó las siguientes características:

Tabla 5. Características macroscópicas de la próstata de ratas según el diseño experimental

| | |
|----------------------------------|--|
| <p>1° Grupo control</p> | <p>Las próstatas de los 6 animales presentaron características de forma regular y superficie lisa. La mayoría con lóbulos simétricos, sólo un caso presentó lóbulo derecho más grande. Cuatro animales con vejiga llena y distendida, de estos uno presentaba un defecto a manera de anillo fibroso alrededor del ancho de la vejiga formando una estenosis a ese nivel; y en dos casos se podía observar congestión de vasos sanguíneos vesicales (puede ser normal).</p> |
| <p>2° Grupo (NMU)</p> | <p>Próstatas de tamaño variable; pero con lóbulos homogéneos. Todos con superficie lisa. Sólo un caso presentó vejiga llena.</p> |
| <p>3° Grupo (NMU+T+E)</p> | <p>Próstatas de tamaño variable. Un caso presentó ambos lóbulos más dilatados en comparación al resto. Dos casos presentaron lóbulos izquierdos más grandes. Tres casos presentaron vejiga llenas y uniformes.</p> |
| <p>4° Grupo (NMU+T+E)</p> | <p>Próstatas presenta ambos lóbulos homogéneos y superficie lisa. Sólo dos casos con vejiga llena, una de estas con vejiga muy distendida.</p> |
| <p>5° Grupo (NMU+T+E)</p> | <p>Próstatas es de tamaño uniforme; pero más grandes que el resto de los grupos tratados. Un caso con lóbulo izquierdo más grande y otro caso con vejiga distendida.</p> |

4.3 Verificar el efecto quimioprotector a nivel histológico de la próstata de ratas

Se verificó el efecto quimioprotector del extracto de *Tabebuia impetiginosa* (Mart. ex DC.) Standley “guayacán”, a través de los cortes histológicos de las próstatas de ratas con el objetivo de verificar su efecto. Las piezas de próstata se fijaron en formol al 10 % en PBS por 24 horas. Los cortes histológicos se hicieron en el Instituto de Patología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Los resultados obtenidos fueron:

Figuras 16 - 20. Corte histológico de próstata de ratas

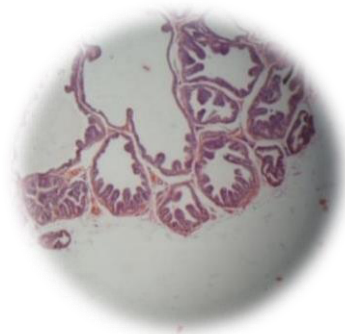


Figura 16A. Corte histológico de próstata en ratas tratadas con SSF 2 mL/Kg. Normal.

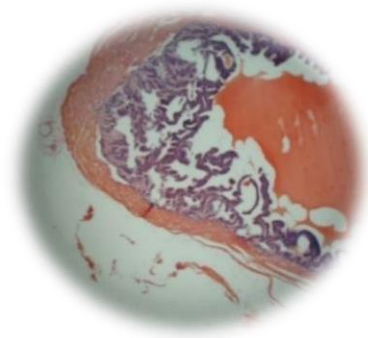


Figura 17B. NMU + Testosterona. 2° Grupo. Hipoplasia y displasia rumbo a neoplasia. Se aprecia glándulas con hipoplasia celular, glándulas y áreas focales con atipicidad celular neoplasia.

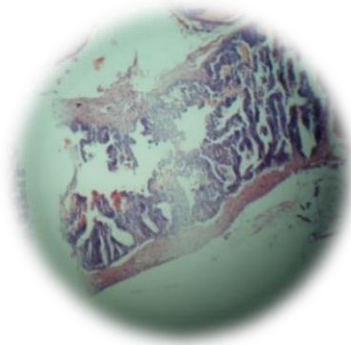


Figura 18 C. NMU + Testosterona+ E. 3er Grupo. Hiperplasia marcada, zonas de displasia severa. Imagen constituida por múltiples glándulas de diferente tamaño presentando proliferación celular y áreas de atipicidad celular.

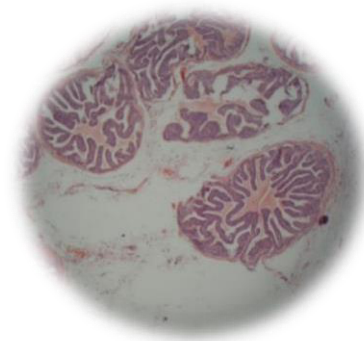


Figura 19 D. NMU + Testosterona + E. 4° Grupo. Displasia moderada. Hipertrofia, áreas normales. Se observan glándulas múltiples con hiperplasias glandulares que se proyectan hacia la luz en forma de papilas de aspecto cribiforme y secreción central.

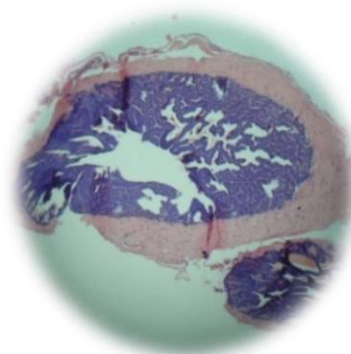


Figura 20 E. NMU + Testosterona + E. 5° Grupo. Hiperplasia con displasia moderada. Área glandular con proyecciones papilares de aspecto cribiforme que ocupa el 80 % del volumen. El tejido celular presenta hiper Cromía.

Los cambios a nivel hematológico y bioquímico se observaron con los exámenes auxiliares de sangre extraído por punción cardiovascular. Estos exámenes se hicieron en el Laboratorio de investigación del Hospital Dos de Mayo. Mediante pruebas enzimática y colorimétrica. Se verificó la normalidad de las variables de interés (peso, perfil lipídico, perfil hepático, bioquímica sanguínea y hemograma) mediante la prueba de Shapiro-Wilk obteniendo como conclusión que las variables no describían una distribución normal. La mediana global del peso de la próstata fue de 1,17 gramos (RIC: 0,59 g) encontrándose un mayor valor en el grupo control y el menor en el grupo de suero fisiológico (Tabla 6)

Tabla 6. Peso de próstata según grupo de estudio de ratas Holtzmann macho

| Peso de próstata | | |
|---------------------------|-------|----------------------|
| Grupos de estudio | Media | Rango intercuartilar |
| Control Testovirón | 1,53 | 0,52 |
| Extracto 50 mg/kg | 1,12 | 0,350 |
| Extracto 250 mg/kg | 1,06 | 1,37 |
| Extracto 500 mg/kg | 1,06 | 0,37 |
| Suero fisiológico control | 1,04 | 0,46 |
| Total | 1,17 | 0,59 |

En hemograma el recuento de leucocitos se observan valores normales, siendo los resultados de hemoglobina más bajos en los grupos de extracto 50 mg/kg (Tabla 7).

Tabla 7. Hemograma según grupo de estudio de ratas Holtzmann macho

| Grupos de estudio | Hemoglobina | | Hematocrito | | Recuento leucocitario | |
|----------------------------|-------------|------|-------------|------|-----------------------|------|
| | p50 | RIC | p50 | RIC | p50 | RIC |
| Control positivo | 11,8 | 4,3 | 36,0 | 12,0 | 7800 | 2500 |
| Extracto 250 | 12,2 | 1,1 | 38,0 | 2,0 | 7850 | 1600 |
| Extracto 50 | 10,6 | 0,9 | 34,0 | 2,0 | 5800 | 3000 |
| Extracto 500 | 11,8 | 24,7 | 27,0 | 16,8 | 6200 | 1100 |
| Suero fisiológico negativo | 12,15 | 2,05 | 37,5 | 5,0 | 7500 | 3100 |
| Total | 11,8 | 3,0 | 35,0 | 5,0 | 7500 | 3000 |

El perfil lipídico presentó valores elevados en lípidos de muy baja densidad (VLDL) y triglicéridos (Tg) en el grupo de extracto 500mg/kg y valores menores en lípidos de densidad alta (HDL) en el grupo de suero fisiológico (**Tabla 8**).

Tabla 8. Perfil lipídico según grupo de estudio de ratas Hollman macho

| Grupos de estudio | colesterol | | HDL | | LDL | | VLDL | | triglicéridos | |
|-------------------|------------|------|------|------|------|------|------|------|---------------|------|
| | p50 | RIC | p50 | RIC | p50 | RIC | p50 | RIC | p50 | RIC |
| Control positivo | 127,0 | 22,0 | 41,5 | 14,0 | 59,7 | 38,4 | 26,0 | 4,8 | 130,0 | 24,0 |
| Extracto 50 | 121,0 | 18,0 | 39,5 | 3,0 | 45,4 | 21,8 | 26,9 | 14,2 | 134,5 | 71,0 |
| Extracto 500 | 132,5 | 28,0 | 42,5 | 6,0 | 64,7 | 31,0 | 29,4 | 7,4 | 147,0 | 37,0 |
| Extracto 250 | 133,0 | 13,0 | 42,0 | 5,0 | 58,0 | 24,6 | 37,4 | 8,2 | 187,0 | 41,0 |
| SFS Control neg. | 111,5 | 21,0 | 32,5 | 8,0 | 47,9 | 27,3 | 23,8 | 5,1 | 119,0 | 25,5 |
| Total | 122,0 | 38,0 | 40,0 | 11,0 | 54,4 | 37,4 | 26,4 | 10,0 | 132,0 | 50,0 |

* P valor significativo ajustado = 0.0062RIC = región intercuartilar

La bioquímica sanguínea presenta valores de super óxido dismutasa (SOD) elevados en los grupos de estudio presentando los valores más altos el grupo de extracto 250 mg/kg, mientras que la transaminasa pirúvica (TGP) es mayor en el grupo de extracto 500mg/kg (Tabla 9).

Tabla 9 Bioquímica sanguínea según grupo de estudio de ratas Holtzmann macho

| Grupos de estudio | Fosfatasa | | TGP | | creatinina | | Urea | | PCR | | Super | oxido |
|-------------------|-----------|------|-------------|------|------------|------|------|------|------------|-----|---------------|-------|
| | Alcalina | | | | | | | | | | dismutasa | |
| | p50 | RIC | p50 | RIC | p50 | RIC | p50 | RIC | | | p50 | RIC |
| Control positivo | 132,5 | 23,0 | 12,0 | 11,0 | 0,8 | 0,3 | 22,0 | 9,0 | 9,0 | 0,7 | 121,5 | 50,0 |
| Extracto 50 | 132,5 | 41,0 | 13,5 | 2,0 | 0,9 | 0,7 | 17,0 | 6,0 | 1,9 | 1,1 | 206,0 | 77,0 |
| Extracto 500 | 140,0 | 55,0 | 40,0 | 17,0 | 0,7 | 0,2 | 16,0 | 10,0 | 4,1 | 1,1 | 299,0 | 58,0 |
| Extracto 250 | 130,0 | 35,0 | 21,0 | 8,0 | 0,8 | 0,4 | 19,0 | 9,0 | 1,4 | 1,2 | 548,0 | 87,0 |
| SFS Cont. Neg. | 99,5 | 16,0 | 10,5 | 5,0 | 0,83 | 26,0 | 19,0 | 8,5 | 6,0 | 2,0 | 1277,0 | 478,5 |
| Total | 130,0 | 48,0 | 14,0 | 20,0 | 0,8 | 0,3 | 19,0 | 9,0 | 4,8 | 5,7 | 309,0 | 478,0 |

* P valor significativo ajustado = 0.0062RIC = región intercuartilar

Tabla 10 Análisis Bioquímica sanguínea de comparación de PCR y PSA

| | PCR | | PSA | |
|--|------|-------|-------|------|
| | p50 | RIC | p50 | RIC |
| Control positivo | 9,0 | 0,7 | 2.78 | 0.18 |
| Suero fisiológico | 1,9 | 1,1 | 1.205 | 0.46 |
| NMU + testosterona | 4,1 | 1,1 | 1.33 | 0.57 |
| NMU + testosterona + extracto 50mg/kg | 1,4 | 1,2 | 0.92 | 0.17 |
| NMU + testosterona + extracto 250mg/kg | 6,0 | 2,0 | 4,8 | 5,7 |
| NMU + testosterona + extracto 500mg/kg | 1.93 | 0.445 | 0,92 | 0,17 |

R: 78 % PSA: 33%

Las Proteína C Reactiva (PCR) presenta valores elevados en el control positivo y el control negativo y en los grupos de estudio presentando los valores el de 500 mg/kg ligeramente elevados y el de 250 y 50 mg/kg su elevación es ligera frente al control positivo y negativo (Figura 22)

Proteína C reactiva (PCR)

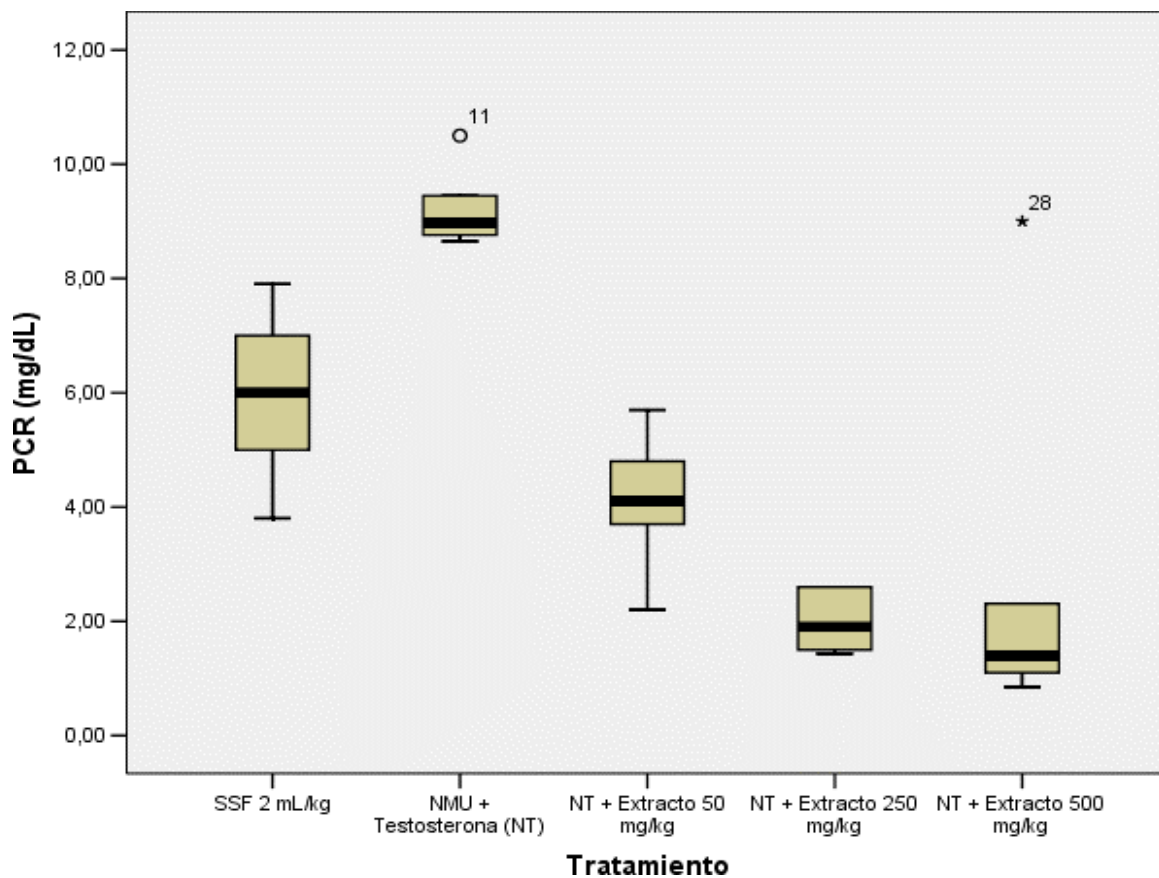


Figura 21. Proteína C reactiva (PCR)

Antígeno Prostático (PSA)

Al realizar el análisis mediante Kruskal Wallis sobre los valores de PSA encontramos diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($p=0,0001$). Al realizar el análisis post-hoc de 2 en 2 mediante ajuste de Von Ferroni encontramos diferencia estadísticamente significativa entre el grupo control y los grupos experimentales. (**Tabla 11**).

Tabla 11. Análisis post hoc mediante ajuste de Von Ferroni de valores de PSA en ratas Holtzmann macho

| Grupo de estudio | Comparación post hoc frente a control |
|----------------------|---------------------------------------|
| Extracto 250 mg/k | 0.0007 |
| Extracto 50 mg/kg | 0.0012 |
| Extracto 500 mg/kg | > 0.0001 |
| Suero fisiológico mL | 0.0893 |

* P valor significativo ajustado = 0.0062

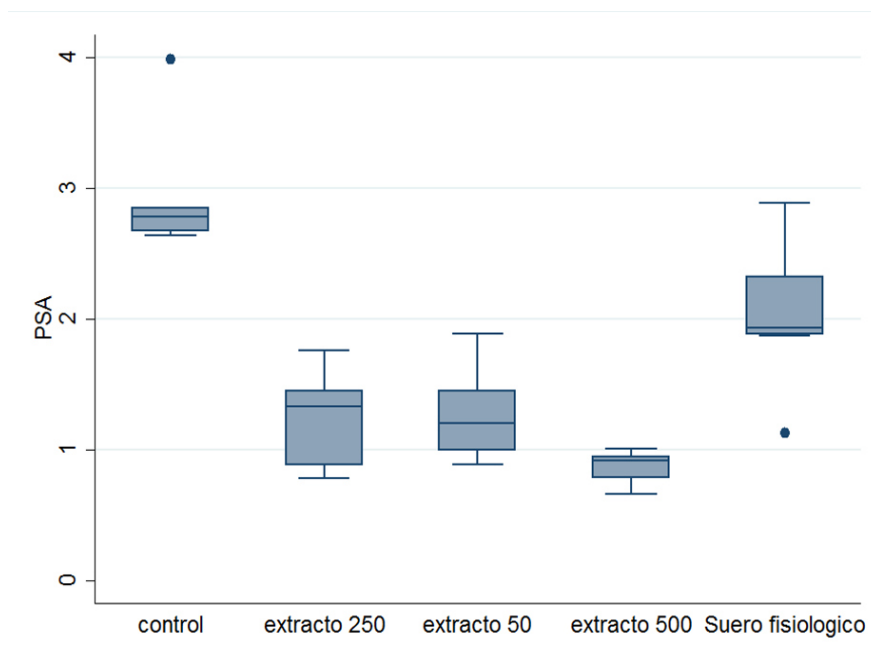


Figura 22 Antígeno Prostático (PSA)

CAPITULO V. DISCUSIÓN

En la actualidad los investigadores a nivel nacional e internacional están abocados en encontrar drogas en plantas para solucionar los problemas de salud humana en diferentes patologías aún desconocidas ¹⁵.

El presente trabajo experimental evaluó el efecto quimioprotector de la corteza de *Tabebuia impetiginosa* (Mart. ex DC.) Standley “guayacán” en cáncer de próstata inducido en ratas. La inducción de cáncer en próstata de ratas se hizo con N-nitroso-N-metilurea (NMU), un agente inductor, carcinógeno y mutagénico altamente confiable en producir cáncer en próstata⁶⁵. Ha sido utilizado en muchos estudios, como por ejemplo para inducir cáncer gástrico utilizaron el NMU ⁶⁶. Se administró testosterona, hormona que controla el crecimiento del Cancer de próstata ⁶⁷.

El NMU es un agente alquilante que en la próstata muestra su toxicidad al transferir el grupo metilo al nucleótido del ácido nucleico que lleva a mutaciones de transición del AT: GC (adenina-timina: guanina- citocina). En el nucleótido del ADN la base guanidina se metila formando 7-metilguanosina, trae como resultado problemas en la replicación⁶⁸.

El estudio fitoquímico del extracto etanólico de la corteza de *Tabebuia impetiginosa*, evidencia la presencia de varios compuestos químicos de mayor importancia y relevancia, entre los cuales tenemos: catalpol, aucubigenina, impetiginosido A, y el ácido oleanólico, estos metabolitos están relacionados con la actividad antiinflamatoria de la aucubina y el catalpol, son compuestos químicos (Figuras: 3, 4) con actividad antibacteriana y antiinflamatoria¹³. De acuerdo con la literatura especializada el ajugol tiene propiedades citotóxicas y el ácido oleanólico con actividades antitumorales⁶⁹.

El estudio macroscópico de próstata de ratas evidenció características homogéneas y lisas consideradas normales en el grupo I que no recibieron tratamiento; asimismo, los grupos II y III que recibieron dosis del extracto presentaron tamaño variables y uniformes, en el caso con vejiga llena y uniforme, pero distendida en otros casos con lóbulo grande observado en el grupo V. Estos resultados concuerdan con las pruebas hematológicas⁵⁶.

El estudio histológico de la próstata de ratas tratada en el inductor mostró displasia severa e hipoplasia y displasia rumbo a neoplasia. La displasia es un cambio anormal de

células y, la hipoplasia es un desarrollo incompleto de un órgano o tejido, y la neoplasia se manifiesta con cambios en las células⁷⁰. Los grupos con dosis de extracto a 250 y 500 mg/kg presentaron zonas de displasia moderada e hiperplasia; el ajugol contenida en *Tabebuia impetiginosa* tiene propiedades citotóxico y antileucémico.

El análisis del hemograma mostró valores normales de leucocitos en todos los grupos salvo una anemia en el grupo de 50 mg/kg. El hemograma está relacionado con las inflamaciones y las anemias y en todas las afecciones bacterianas y oncológicas⁵⁶. Posiblemente debido al ajugol presente en el extracto de *Tabebuia impetiginosa* al que se le atribuye propiedades citotóxicas y antileucémico.

El estudio bioquímico exhibió una elevada concentración de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de alta densidad (HDL) en los grupos administrados con 500 mg/kg, y las transaminasas (GPT) elevadas en grupos a los que se les trataron con 250 mg/kg. del extracto, además se observó la presencia de colesterol (HDL) protector cardiovascular, con afección ligera en el hígado debido elevación de las transaminasas. Es necesario indicar que en la inflamación aparecen concentraciones disminuidas de la Proteína C Reactiva hasta un 78% y el PSA que disminuyó en un 33%. comparando estos resultados con los trabajados^{59,60}. los iridoides presentes en *Tabebuia impetiginosa* podrían ser responsables como antiinflamatorios, tos, fiebre, hipertensión, dolor⁷¹.

Los cuales fueron evaluados en el suero sanguíneo de las ratas de experimentación. Se compara con los trabajos realizados con el compuesto químico - N- Nitroso-N -metil urea (NMU) de cáncer gástrico, los exámenes histopatológicos como los análisis hematológico y bioquímico y niveles de peróxido de dismutasa, estadísticamente menores en el grupo de NMU⁷².

Así mismo la urea y la creatinina normal, como la glucosa atribuye a *Tabebuia impetiginosa* como un hipoglicemiante comparado con otros trabajos realizados con otras especies de Bignoniaceae como *T. obscura* (Tahuari), *T. serratifolia* y el experimento de Quimioprotección de cáncer de próstata en ratas⁶⁰.

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES

1. En el estudio fitoquímico de la corteza de *Tabebuia impetiginosa* (mart. Ex DC) Standley “guayacán”, se identificaron los metabolitos secundarios catalpol, ajugol, impetiginósido A y el glicósido del ácido oleanólico que poseen propiedades probadas como antiinflamatorio y citotóxicos.
2. El estudio macroscópico de la próstata de ratas con inducción al cáncer reveló cambios morfológicos en grupos no tratados. No se observó en los grupos tratados con el extracto etanólico de *Tabebuia impetiginosa*.
3. A nivel histológico las próstatas evidenciaron cambios morfológicos mostrando en algunas próstatas zonas de displasia severa en los animales sin tratamiento y en aquellos que recibieron tratamiento se observó hipoplasia y displasia moderada.
4. Los valores hematológicos y bioquímicos evaluados después del tratamiento con extracto etanólico de *Tabebuia impetiginosa* muestran valores permitidos dentro de la normalidad mostrando disminución de Proteína C Reactiva (PCR) y el Antígeno prostático (PSA).

CAPITULO VII: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Latarjet M, Ruiz LA. Anatomía Humana. 4ª Ed. Edit. Médica Panamericana. Buenos Aires. 2004: pág. 89.
2. Mendoza L. Cáncer de próstata información actualizada sobre el cáncer de próstata y sobre opciones terapéutica. 1ra Edic. Bloomington-EE. UU. Edit. Liberty drive. California. 2013: pág. 1.
3. Leiva GO, Llombart BA, Paz-Ares RL, Rubio P, Villavicencio MH, Zapatero LA. Cáncer de próstata. Una Guía práctica. Asoc. Española contra el Cáncer. 2005:1-123.
4. León TK. Prostatitis. Revista Médica Sinergia. Costa Rica. 2017; 2 (1): 26–31.
5. Ruiz LAI, Pérez MJC, Cruz BY, González LE. Actualización sobre cáncer de próstata. Cuba. 2018; 21(3): 876-87.
6. Claire H, Pernar EM, Ebot KM, Wilson, Lorelei AM. La epidemiología del cáncer de próstata. Rev. Escuela Chan de Salud Pública. Boston. Massachusetts. 2018:1-19.
7. Pow-Sang M, Marco A, Huamán MA. Retos para el diagnóstico precoz del cáncer de próstata en el Perú. Rev. Med. Exp. Salud Publica. Perú. 2013; 30(1): 1-4
8. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures. Ga: Atlanta. 2018: 7.
9. Balbontín F. Cáncer prostático. Rev. Clínica Santa María de Santiago de Chile; 2015; 2: 1-2.
10. Estrella E. Plantas medicinales Amazónicas. Lima- Perú, 1994: 1- 4.
11. Alonso JR. El lapacho. Revista de fitoterapia. Argentina. 2000; 1(2):107-17.
12. Macías BP. Terapia con plantas medicinales. Editorial Oriente. Cuba. Rev. Biol. Trop. 2011; 59 (4): 1859-67.
13. Blanco B, Saborio A, Garro G. Descripción anatómica, propiedades medicinales y uso potencial del *Plantago major* (*Llantén Mayor*). Rev. Tecnología en marcha. Costa Rica. 2008; 21(2):17-24.
14. Gimeno CE. Compuestos fenólicos, un análisis de sus beneficios para la salud. Revista Ámbito Farmacéutico Nutrición. Quito. 2004; 23 (6):80-3.
15. Sarmiento CM, Arroyo AJ, Gorriti GA, Condorhuamán-Figueroa M. Efecto antiinflamatorio del extracto etanólico de la corteza de *Tabebuia impetiginosa*

- (Mart. ex DC.) Standley “guayacán”, en ratas. *Revista Peruana de Medicina integrativa*. 2018; 3(2): 98-103.
16. Guillén ET, Farriols-Danés A, Cantarell-Aixendrib C, Juárez-Giménez JC. Interacciones entre plantas medicinales y fármacos inmunodepresores. *Med. Clin (Barc)*. 2006;127(5):177- 84.
 17. Parque BS, Kwang-Geun L, Takayuki Sh, Sung-Eun L, Gary RT. Actividad antioxidante y caracterización de constituyentes volátiles de Taheebo (*Tabebuia impetiginosa* Martius ex DC). *Journal of Agric. Food Chem*. 2003; 51(1): 295–300
 18. Franco OLA, Castro GJP, Ocampo BYC, Pájaro BIB, Díaz CF. Actividad antiinflamatoria, antioxidante y antibacteriana de dos especies del género *Tabebuia*. *Revista Cubana de Plantas medicinales*. 2013; 18(1): 34–46.
 19. Velásquez GS, Posada TV. Tesis. Actividad Anti-Inflamatoria *In Vitro* de los Extractos y Fracciones Obtenidas de La Corteza Interna de *Tabebuia chrysantha* (Jacq.) G. Nicholson. Universidad Tecnológica de Pereira Facultad de Tecnología Escuela de química, 2013: 33.
 - 20 Bermejo M, Mangas-Sanjuan V, Mangas-Sanjuan V, González-Álvarez I, González-Álvarez M. Mejora de la absorción oral de β -lapachone: progreso hasta la fecha. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2017; 42(1): 1-10
 21. Aranda-Ventura J, Villacrés J, Mego R. Efecto Hipoglicémico del extracto de *Tabebuia obscura* (*Tahuari obscuro*) sobre ratas con diabetes mellitus experimental. *Revista Peruana de Medicina Integrativa*. 2016; 1(1): 19-24.
 22. Martínez AJS, Sierra AJI, Arrubla JRC, Martínez YON. Metabolitos secundarios en el guayacán amarillo y en el guayacán rosado. Universidad Tecnológica De Pereira. *Rev. Scientia et Technica*. 2011; 17(47): 296 - 01.
 23. Gómez CJR, Prieto JM, Heinrich M. Red lapacho (*Tabebuia impetiginosa*). ¿A global ethnopharmacological commodity? *J Ethnopharmacology*. 2009; 121: 1-13.
 24. Standley PC. Williams LO. *Bignoniaceae*. Flora of Guatemala. Botany. 1974;24 (10): 153–32.
 25. Gentry, A. H. Monografía: Bignoniaceae. Flora de Veracruz. Estado de Querétaro. 1982; 24: 1-222.
 26. Gentry AH. Monografía. Bignoniaceae–Part II (*Tribe Tecomeae*). *Fl. Neotrop*, 1992; 25(2):1–370.

27. Gentry AH. A revisión of *Tabebuia* (Bignoniácea) in central América. Revista Brittonia.1970; 22: 246-64.
28. Justiniano JM; Fredericksen TF, Nash N. *Tajibos o Lapachos, Tabebuia* spp. Ecología y silvicultura de especies menos conocidas. Proyecto de manejo forestal sostenible (Bolfor), Santa Cruz, Bolivia. 2000: 1- 60.
29. Gómez CJR, Prieto JM, Heinrich M. *Red Lapacho (Tabebuia impetiginosa)*. Journal of Ethnopharmacology, 2009: 121:1–13.
30. Delgado D. Urología. Cáncer de próstata: Etiología, diagnóstico y tratamiento. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica, 2016; 63(620):707–10.
31. Bermann DM, Rodríguez R, Veltri RW. Desarrollo, biología molecular y fisiología de la próstata. Rev. Arg. de Urol. 2012; 77- 89.
32. Ruiz LAI, Pérez MJAA, Cruz BY, Eliza González LE. Actualización sobre cáncer de próstata. Correo Científico Médico de Holguín. Cuba.2017;21(3): 1560-4381.
33. Gómez SF, Gastón R. Cáncer de Próstata. ICUA, Urología Avanzada. Madrid. 2016: 1- 7.
34. Wiesner CC, et al. Manual para la Detección Temprana del Cáncer de Próstata. Ministerio de Salud y Protección Social Instituto Nacional de Cancerología ESE. Bogotá - Colombia, 2015: 1-55.
35. González G. Guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de próstata. Bogotá, Colombia.2013: 7-10.
36. Hermida LI, Sánchez TE, Nerín SC, Cordero BR, Mora EI, Juana Pinar SJ. Marcadores Tumorales. Rev. Clín. Med. Fam. España. 2016; 9(1): 31-42
37. Laurence Brunton. Bruce Chabner, Björn Knollman.Las bases farmacológicas de la terapéutica.12 Edic. Productos Naturales en la quimioterapia de cáncer: Hormonas y fármacos relacionados. China. 2012: 1155-77.
38. Hilario Y. Cáncer de próstata, Hombre salud. Rev. Urología Peruana, Lima-Perú. 2016:1-2.
39. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. N Engl J Med, 2003; 349 (4): 366 – 81.
40. Zelefsky MJ, Eastham JA, Sartor AO. Cancer of the prostate. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins. 2011: 1220-71.

41. Alapont AJM, Navarro RS, Badía AA, España FF, Morera MF, Jiménez CJF. PSA y hK2 en el diagnóstico de cáncer de próstata. *Actas Urol. Esp*, 2008;32(6):575-88.
42. Jiménez-Romero ME, Caro-Gómez I. Biomarcadores en el cáncer de próstata. Implicación en la práctica clínica. *Revista Mexicana de Urología*. 2014; 74 (4) 226-33.
43. Sheehan D, Meade G, Foley VM, Dowd AC. Estructura, función y evolución de glutatión transferasas: *Biochem J*. 2001; 36(1): 1-16.
44. Mañón RW, Garrido G, Núñez SAJ, Biomarcadores del estrés oxidativo en la terapia antioxidante. Biomarkers of oxidative stress in antioxidant therapy. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*. 2016; 4(2): 62-3.
45. Rosino-Sánchez A. Manejo preventivo de la enfermedad ósea en cáncer de próstata avanzado. *Arch. Esp. de Urología*. 2018; 71(3): 258-66.
46. Shahrokh F. Marcadores tumorales en cáncer de próstata. *Arch. Esp. Urol*. 2012; 64 (8): 681-94.
47. Brenes BFJ, Martínez-Berganza AL. Manejo en el seguimiento del varón con hiperplasia benigna de próstata. *SEMERGEN. España*. 2018; 11-13.
48. Lin K, Lipsitz R, Miller T, Janakiraman S. Beneficios y daños de la detección de antígeno prostático específico para el cáncer de próstata: *Rev. Ann Intern. Med*. 2008; 149:192-199.
49. Lin LS, Sherin K. Detección de cáncer de próstata en hombres de EE. UU. Declaración de posición de ACPM sobre práctica preventiva. *Am J Prev. Med*. 2008; 34:164-170
50. Andrade S. La escala de Gleason indica la etapa del cáncer de próstata. *Urología de Mayo Clínica en Rochester. Minnesota*. 2015.
51. Correa O, Jaime J. Testosterona y su relación con el cáncer de próstata. *Revista Urología Colombiana*. 2006; 15(3): 77-4.
52. Smith Guía del libro de Smith. *Apuntes de Urología. Universidad de Táchira. CAT. Urología. Medicina y farmacia: 5-21*.
53. Romero C, Ferruelo AA, Erenguer SA. Dieta y cáncer de próstata. *Actas Urol. Esp*. 2003; 27(6): 399-09.
54. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures. Gazette. Atlanta*. 2018: 7.

55. Lock de Ugaz, O. Investigación fitoquímica; métodos en el estudio de productos naturales, 2da edición. Fondo Editorial Pontificia Universidad Católica del Lima-Perú. 1994:15-20.
56. Arroyo AJ, Cisneros HCB. Modelos experimentales de investigación farmacológica. Publicaciones Sodimor S.A.C. Lima- Perú. 2013.
57. Escobar CA, Barrero CL, Gómez SJ. Técnicas de análisis hematológico y Biomédico. Edit. Síntesis S.A. 1^{ra} Ed. Madrid.2014: 91.
58. Anderson Sh C, Cockayne S. Química Clínica. Edit. Interamericana McGraw-Hill. 1ra. Edic. México. 1995: 175.
59. Uribe AJF. Bioquímica del antígeno específico de próstata (AEP) y sus fracciones. Medicina y Laboratorio. 2008; 14: 3 - 4.
60. Sonnenvirth AC, Jarett L. Métodos de Diagnóstico de Laboratorio Clínico. Edit. Médica Panamericana. Argentina. 1972: 139.
61. Levinson-MacFate. Diagnóstico Clínico de Laboratorio. Edic. Ateneo. 3ra Edic. Argentina.1972: 387.
62. Rodríguez Y. Conocimiento sobre el uso de Plantago-major como terapia alternativa en lesiones inflamatorias bucales. Rev. Venez. Invest. Odont. 2014; 2(2): 106 -15.
63. Akbay P, Basaran AA, Undeger U, Basaran N, Phytother R. Actividad Inmunomodulador in vitro de glucósido flavonoids de *Urtica dioica*. 2003.
64. Nomenclature of Organic Chemistry: IUPAC Recommendations and Preferred (Blue Book). Cambridge: The Royal Society of Chemistry. 2014. p. 663.
65. García AM, Gómez A, Corona IA, Burgos A, Ruiz E, Canett R, Gonzalez H, López JG, Rodríguez KL, and Astiazarán H. Genotoxic Effects of Aluminum Chloride and Their Relationship with N-Nitroso-N-Methylurea (NMU)-Induced Breast Cancer in Sprague Dawley Rats Toxics 2020; 8(31):1-14.
67. Monografías sobre evaluación de la carcinogénico de riesgos de los productos químicos a los seres humanos. Organización Mundial de la Salud, IARC. Agencia internacional para la Investigación. Ginebra. 1,978; 17: 242.
68. Ferrier DR, Bioquímica Edit. Wolters Kluwer Philadelphia, 2014. * Rao KV,

- Johnson WD, Bosland MC, Lubet RA, Steele VE, Kelloff GI, Mc Cormick DL
Chemoprevention of rats prostate carcinogenesis by early and delayed
administration of dehydroepiandrosterone Cancer Res. 1999; 59(13): 3084-3089.
69. Fonseca SM. Tesis Doctoral. Ácido oleanólico y ácido maslínico. Granada, 2014;1-14.
70. Aguirre EP, Aguirre AJM. Displasia epitelial. Concepto y significación. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Gregorio Marañón. Madrid. España. 2008; 24 (1): 81-88.
71. Pereira CM. TESIS DOCTORAL Caracterización de las acciones protectoras del ácido oleanólico en modelos experimentales de patologías con base inflamatoria: Dpto. Bioquímica, Biología Molecular y Fisiología. Universidad de Valladolid. 2015.
72. Ríos GY. Química y Farmacología de Iridoides. Temas Selectos de Química de Productos Naturales. Universidad Nacional Autónoma de México. 2015;1(4): 95 – 133.

CAPÍTULO VIII: ANEXOS

JOSÉ RICARDO CAMPOS DE LA CRUZ
CONSULTOR BOTÁNICO
C. B. P. N° 3796
Celular: 980170139 RPM 963689079
RD N° 0311-2013- MINAGRI-DGFFS-DGEFFS.



CERTIFICACIÓN DE IDENTIFICACION BOTÁNICA

JOSÉ R. CAMPOS DE LA CRUZ. BIÓLOGO COLEGIADO- N° 3796 – INSCRITO CON EL N° 36 EN EL REGISTRO DE PROFESIONALES QUE REALIZAN CERTIFICACIÓN DE IDENTIFICACIÓN TAXONÓMICA DE ESPECÍMENES Y PRODUCTOS DE FLORA - RESOLUCIÓN DIRECTORAL N° 0311-2013- MINAGRI-DGFFS-DGEFFS.



Certifica:

Que, el Sr. **MARCELINO SARMIENTO CAMPOS**, con Documento Nacional de Identidad (DNI) N°08796804, estudiante de Maestría en Recursos Vegetales y Terapéuticos de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Con fines de investigación científica, ha solicitado la certificación botánica de la planta conocida con el nombre vulgar de “**guayacán**”, la muestra ha sido determinada como ***Tabebuia impetiginosa*** (Mart. ex DC.) Standl. Y en el Sistema de Arthur Cronquist et. Al. ocupa las siguientes categorías taxonómicas.

- DIVISIÓN : Magnoliophyta
- CLASE : Magnoliopsida
- SUBCLASE : Asteridae
- ORDEN : Scrophulariales
- FAMILIA : Bignoniaceae
- GENERO : *Tabebuia*
- ESPECIE : *Tabebuia impetiginosa* (Mart. ex DC.) Standl.

Se expide la presente certificación para fines que estime conveniente.

Lima, 20 de diciembre del 2014



José R. Campos De La Cruz
BIOLOGO
C.B.P. 3796



shutterstock.com • 1462340462

Figura 23. Corteza del árbol de *Tabebuia impetiginosa*

Estudio histopatológico

Tabla 12. Estudio histopatológico.

| N° | Tratamiento | Marca de ratas | Peso (g) |
|-----------------------|--|----------------|----------|
| GRUPO N° 1 | | | |
| Controles – Negativos | | | |
| 1 | Suero fisiológico | R- V | 1.079 |
| 2 | Suero fisiológico | R- V | 0.9031 |
| 3 | Suero fisiológico | R- V | 1.2955 |
| 4 | Suero fisiológico | R- V | 1.5067 |
| 5 | Suero fisiológico | R- V | 1.7653 |
| 6 | Suero fisiológico | R- V | 0.9997 |
| 7 | Suero fisiológico | R- V | 0.7395 |
| 8 | Suero fisiológico | R- V | 0.9771 |
| GRUPO N° 2 | | | |
| Controles – positivos | | | |
| 9 | NMU + testosterona +SSF. | ROJO | 1.1316 |
| 10 | NMU + testosterona+SSF. | ROJO | 1.2432 |
| 11 | NMU + testosterona+SSF. | ROJO | 1.3045 |
| 12 | NMU + testosterona+SSF. | ROJO | 1.762 |
| 13 | NMU + testosterona+SSF. | ROJO | 1.0673 |
| 14 | NMU + testosterona+SSF. | ROJO | 1.6671 |
| GRUPO N.º 3 | | | |
| 15 | NMU + testosterona + extra. Etanólico 0.04 mL/g | Azul | 0.8902 |
| 16 | NMU + testosterona + extra. etanólico 0.04 mL/g | Azul | 1.2324 |
| 17 | NMU + testosterona + extra. etanólico 0.04 mL/g | Azul | 2.8385 |
| 18 | NMU + testosterona + extra etanólico 0.04 mL/g | Azul | 2.0848 |
| 19 | NMU + testosterona + extra etanólico 0.04 mL/g | Azul | 0.6902 |
| 20 | NMU + testosterona + extra etanólico 0.04 mL/g | Azul | 0.8932 |
| GRUPO N° 4 | | | |
| 21 | NMU + testosterona + extracto etanólico 0.2 mL/g | Negro | 0.7108 |
| 22 | NMU + testosterona + extracto etanólico 0.2 mL/g | Negro | 1.3835 |
| 23 | NMU + testosterona + extracto etanólico 0.2 mL/g | Negro | 0.8857 |
| 24 | NMU + testosterona + extracto etanólico 0.2 mL/g | Negro | 1.0687 |
| 25 | NMU + testosterona + extracto etanólico 0.2 mL/g | Negro | 1.1664 |
| 26 | NMU + testosterona + extracto etanólico 0.2 mL/g | Negro | 0.917 |
| GRUPO N° 5 | | | |
| 27 | NMU + testosterona + extracto etanólico 0.5 mL/g | Verde | 1.2665 |
| 28 | NMU + testosterona + extracto etanólico 0.5 mL/g | Verde | 1.0699 |
| 29 | NMU + testosterona + extracto etanólico 0.5 mL/g | Verde | 1.0345 |
| 30 | NMU + testosterona + extracto etanólico 0.5 mL/g | Verde | 0.9842 |

Tabla 13. Medidas de cada próstata de las ratas

| GRUPO | CÓDIGO | MEDIDAS LARGO | | MEDIDAS ANCHO | | MEDIDAS ALTO | | VOL (cm3) | PROMVOL (cm3) |
|-------|------------------|---------------|------|---------------|------|--------------|------|-----------|---------------|
| | | D1 (cm) | a | D2 (cm) | b | D3 (cm) | c | | |
| 1 | RV CONTROL | 1.2 | 0.6 | 1.1 | 0.55 | 0.6 | 0.3 | 0.41 | 0.5 |
| | | 1.2 | 0.6 | 1.4 | 0.7 | 0.6 | 0.3 | 0.53 | |
| | | 1.2 | 0.6 | 1.2 | 0.6 | 0.6 | 0.3 | 0.45 | |
| | | 1.3 | 0.65 | 1 | 0.5 | 0.7 | 0.35 | 0.48 | |
| | | 1.1 | 0.55 | 1.1 | 0.55 | 1 | 0.5 | 0.63 | |
| | | 1 | 0.5 | 1.2 | 0.6 | 1 | 0.5 | 0.63 | |
| | | 0.9 | 0.45 | 1.4 | 0.7 | 0.6 | 0.3 | 0.40 | |
| 2 | ROJO NMU+TEST | 1.5 | 0.75 | 1.5 | 0.75 | 0.8 | 0.4 | 0.94 | 0.67 |
| | | 1 | 0.5 | 0.7 | 0.35 | 0.9 | 0.45 | 0.33 | |
| | | 1.3 | 0.65 | 1.2 | 0.6 | 1 | 0.5 | 0.82 | |
| | | 1.2 | 0.6 | 0.9 | 0.45 | 1.1 | 0.55 | 0.62 | |
| | | 1.5 | 0.75 | 1.5 | 0.75 | 0.7 | 0.35 | 0.82 | |
| | | 1.4 | 0.7 | 1.5 | 0.75 | 0.7 | 0.35 | 0.77 | |
| | | 1.5 | 0.75 | 0.8 | 0.4 | 0.6 | 0.3 | 0.38 | |
| 3 | NEGRO NMU+T+E | 1.3 | 0.65 | 1.4 | 0.7 | 0.7 | 0.35 | 0.67 | 0.72 |
| | | 1.7 | 0.85 | 1.6 | 0.8 | 0.8 | 0.4 | 1.14 | |
| | | 1.4 | 0.7 | 1.2 | 0.6 | 1 | 0.5 | 0.88 | |
| | | 1.2 | 0.6 | 1.2 | 0.6 | 0.7 | 0.35 | 0.53 | |
| | | 1.3 | 0.65 | 1 | 0.5 | 0.7 | 0.35 | 0.48 | |
| | | 1.1 | 0.55 | 1.4 | 0.7 | 0.8 | 0.4 | 0.65 | |
| 4 | AZUL NMU+T+E | 1.1 | 0.55 | 1.2 | 0.6 | 0.5 | 0.25 | 0.35 | 0.74 |
| | | 1.5 | 0.75 | 2 | 1 | 1.1 | 0.55 | 1.73 | |
| | | 1.5 | 0.75 | 1.4 | 0.7 | 1 | 0.5 | 1.10 | |
| | | 1.1 | 0.55 | 1.1 | 0.55 | 0.8 | 0.4 | 0.51 | |
| | | 1 | 0.5 | 1 | 0.5 | 0.4 | 0.2 | 0.21 | |
| | | 1.1 | 0.55 | 1.2 | 0.6 | 0.8 | 0.4 | 0.55 | |
| 5 | VERDE NMU+T+E | 1.4 | 0.7 | 1.4 | 0.7 | 0.9 | 0.45 | 0.92 | 0.93 |
| | | 1.4 | 0.7 | 1.3 | 0.65 | 1 | 0.5 | 0.95 | |
| | | 1.7 | 0.85 | 1.2 | 0.6 | 1 | 0.5 | 1.07 | |
| | | 1.4 | 0.7 | 1.2 | 0.6 | 0.9 | 0.45 | 0.79 | |

Formula usada para el volumen de próstata

$$V = \frac{4}{3} \pi a b c$$

Tabla 14. Resultado de Análisis de sangre de ratas

| Nro | Tratamiento | Código | Peso (g) | CT | HDL | TG | LDL | VLDL | PSA | PCR | SOD | Creatin | TGP | FA | Hb | Hcto | L | G | U |
|-----|---|--------|----------|-----|-----|-----|------|------|------|------|------|---------|-----|-----|------|------|-------|-----|----|
| 1 | Suero fisiologico | 0 | 1.079 | 148 | 34 | 100 | 94 | 20 | 1.9 | 5 | 1560 | 1.09 | 13 | 99 | 13.6 | 42 | 5700 | 87 | 18 |
| 2 | Suero fisiologico | 0 | 0.9031 | 78 | 31 | 115 | 24 | 23 | 2.09 | 7 | 980 | 0.76 | 10 | 112 | 10.6 | 35 | 9100 | 93 | 13 |
| 3 | Suero fisiologico | 0 | 1.2955 | 111 | 43 | 112 | 54.4 | 22.4 | 2.56 | 6 | 678 | 0.78 | 11 | 111 | 12.3 | 38 | 7500 | 75 | 12 |
| 4 | Suero fisiologico | 0 | 1.5067 | 118 | 53 | 136 | 37.8 | 27.2 | 1.13 | 5 | 1500 | 0.66 | 13 | 100 | 11.4 | 37 | 6300 | 88 | 23 |
| 5 | Suero fisiologico | 0 | 1.7653 | 122 | 25 | 111 | 74.8 | 22.2 | 1.87 | 3.8 | 1320 | 1.02 | 6 | 98 | 12.5 | 38 | 9800 | 91 | 27 |
| 6 | Suero fisiologico | 0 | 0.9997 | 112 | 32 | 138 | 52.4 | 27.6 | 1.96 | 7.9 | 1123 | 0.88 | 7 | 87 | 12.0 | 35 | 5500 | 100 | 20 |
| 7 | Suero fisiologico | 0 | 0.7395 | 98 | 30 | 123 | 43.4 | 24.6 | 1.89 | 7 | 1234 | 0.57 | 9 | 93 | 10.3 | 34 | 9100 | 94 | 13 |
| 8 | Suero fisiologico | 0 | 0.9771 | 100 | 33 | 151 | 36.8 | 30.2 | 2.89 | 6 | 1679 | 0.92 | 14 | 200 | 14.1 | 45 | 7500 | 79 | 20 |
| 9 | NMU + testosterona | 1 | 1.8316 | 143 | 47 | 170 | 62 | 34 | 2.78 | 8.65 | 100 | 0.98 | 12 | 114 | 13.6 | 42 | 6300 | 68 | 15 |
| 10 | NMU + testosterona | 1 | 1.2432 | 168 | 39 | 120 | 105 | 24 | 2.67 | 9.45 | 156 | 0.56 | 7 | 125 | 12.1 | 37 | 9300 | 84 | 16 |
| 11 | NMU + testosterona | 1 | 1.3045 | 121 | 44 | 98 | 57.4 | 19.6 | 2.85 | 10.5 | 106 | 0.77 | 12 | 133 | 11.4 | 35 | 11400 | 92 | 30 |
| 12 | NMU + testosterona | 1 | 1.762 | 133 | 20 | 144 | 84.2 | 28.8 | 3.99 | 8.76 | 254 | 0.61 | 10 | 132 | 8.8 | 29 | 8100 | 78 | 19 |
| 13 | NMU + testosterona | 1 | 1.7673 | 105 | 33 | 131 | 45.8 | 26.2 | 2.64 | 8.76 | 123 | 0.92 | 21 | 165 | 13.7 | 41 | 7500 | 98 | 25 |
| 14 | NMU + testosterona | 1 | 0.8902 | 121 | 58 | 129 | 37.2 | 25.8 | 2.78 | 9.2 | 120 | 0.84 | 23 | 148 | 9.3 | 28 | 6800 | 84 | 25 |
| 15 | NMU + testosterona + extracto 50 mg/kg | 2 | 1.2324 | 133 | 29 | 132 | 77.6 | 26.4 | 1.09 | 3.7 | 298 | 0.52 | 36 | 132 | 11.1 | 34 | 9300 | 92 | 14 |
| 16 | NMU + testosterona + extracto 50 mg/kg | 2 | 2.8385 | 100 | 41 | 165 | 26 | 33 | 1.45 | 4.1 | 300 | 0.43 | 51 | 165 | 10.2 | 33 | 7800 | 78 | 18 |
| 17 | NMU + testosterona + extracto 50 mg/kg | 2 | 2.0848 | 154 | 44 | 120 | 86 | 24 | 1.89 | 2.2 | 275 | 0.81 | 32 | 148 | 10.9 | 35 | 5500 | 98 | 13 |
| 18 | NMU + testosterona + extracto 50 mg/kg | 2 | 0.6902 | 132 | 50 | 128 | 56.4 | 25.6 | 1.32 | 4.8 | 346 | 0.73 | 44 | 167 | 8.4 | 27 | 4800 | 86 | 12 |
| 19 | NMU + testosterona + extracto 50 mg/kg | 2 | 0.8932 | 154 | 41 | 200 | 73 | 40 | 0.99 | 4.1 | 287 | 0.69 | 31 | 110 | 10.3 | 34 | 3200 | 109 | 23 |
| 20 | NMU + testosterona + extracto 50 mg/kg | 2 | 0.7108 | 126 | 47 | 162 | 46.6 | 32.4 | 0.89 | 5.7 | 345 | 0.65 | 49 | 88 | 14.1 | 45 | 6100 | 99 | 27 |
| 21 | NMU + testosterona + extracto 250 mg/kg | 3 | 1.3835 | 100 | 39 | 187 | 23.6 | 37.4 | 1.23 | 2.6 | 200 | 0.93 | 13 | 166 | 13.6 | 42 | 7500 | 98 | 20 |
| 22 | NMU + testosterona + extracto 250 mg/kg | 3 | 0.8857 | 121 | 55 | 144 | 37.2 | 28.8 | 1.45 | 2.1 | 199 | 1.73 | 14 | 190 | 12.1 | 39 | 8200 | 87 | 14 |
| 23 | NMU + testosterona + extracto 250 mg/kg | 3 | 1.0687 | 123 | 39 | 125 | 59 | 25 | 0.88 | 1.7 | 212 | 1.43 | 39 | 11 | 10.6 | 35 | 9100 | 93 | 19 |
| 24 | NMU + testosterona + extracto 250 mg/kg | 3 | 1.1664 | 145 | 42 | 101 | 82.8 | 20.2 | 0.78 | 2.6 | 156 | 0.75 | 12 | 125 | 12.3 | 38 | 7500 | 75 | 13 |
| 25 | NMU + testosterona + extracto 250 mg/kg | 3 | 0.917 | 105 | 40 | 105 | 44 | 21 | 1.43 | 1.5 | 309 | 0.82 | 15 | 133 | 11.4 | 37 | 6300 | 88 | 20 |
| 26 | NMU + testosterona + extracto 250 mg/kg | 3 | 1.2665 | 121 | 39 | 176 | 46.8 | 35.2 | 1.76 | 1.43 | 276 | 0.77 | 13 | 132 | 12.5 | 38 | 9800 | 91 | 15 |
| 27 | NMU + testosterona + extracto 500 mg/kg | 4 | 1.0699 | 133 | 35 | 200 | 58 | 40 | 0.92 | 2.31 | 500 | 0.59 | 23 | 165 | 11.8 | 34 | 7900 | 100 | 16 |
| 28 | NMU + testosterona + extracto 500 mg/kg | 4 | 1.3268 | 145 | 38 | 159 | 75.2 | 31.8 | 0.66 | 9 | 467 | 1.02 | 36 | 145 | 9.3 | 27 | 4300 | 79 | 30 |
| 29 | NMU + testosterona + extracto 500 mg/kg | 4 | 1.7803 | 100 | 43 | 243 | 8.4 | 48.6 | 0.78 | 1.1 | 587 | 0.62 | 21 | 110 | 11.4 | 30 | 6200 | 68 | 19 |
| 30 | NMU + testosterona + extracto 500 mg/kg | 4 | 0.9473 | 132 | 44 | 187 | 50.6 | 37.4 | 0.95 | 1.4 | 600 | 0.81 | 15 | 130 | 36.1 | 12.1 | 5400 | 99 | 25 |
| 31 | NMU + testosterona + extracto 500 mg/kg | 4 | 0.9473 | 167 | 42 | 105 | 104 | 21 | 1.01 | 0.85 | 548 | 1.42 | 9 | 100 | 40 | 13.2 | 6500 | 102 | 14 |