

RESEÑA

ESTUDIO TOXICOLÓGICO DEL D-004, EXTRACTO LIPÍDICO DEL FRUTO DE LA PALMA REAL

M.C. Ariadne Gutiérrez Martínez

Investigadora Auxiliar.

Departamento de Farmaco-toxicología, Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Calle 198 entre 19 y 21, Playa, Apartado Postal 6414, La Habana, Cuba. ariadne.gutierrez@cnic.edu.cu

12 de diciembre de 2012.

TRABAJO PRESENTADO EN OPCIÓN AL GRADO CIENTÍFICO DE DOCTORA EN CIENCIAS DE LA SALUD.

La hiperplasia prostática benigna (HPB), enfermedad común en hombres mayores de 50 años, suele producir síntomas del tracto bajo urinario. La etiología de la HPB depende de cambios hormonales y no hormonales que ocurren en el envejecimiento. El cambio hormonal fundamental que condiciona el aumento del tamaño de la próstata es el incremento de la transformación de testosterona en dihidrotestosterona mediada por la enzima 5 α -reductasa prostática. El principal componente no hormonal es el aumento del tono de la musculatura lisa de la vejiga y la próstata, regulado por los adrenorreceptores (ADR)- α 1. Su tratamiento farmacológico incluye fundamentalmente los inhibidores de la 5 α -reductasa prostática, los antagonistas de los (ADR)- α 1, y la fitoterapia, fundamentalmente el extracto lipídico de saw palmetto, el cual cuenta con escasos estudios de toxicidad publicados. El D-004, extracto lipídico de los frutos de *Roystonea regia*, contiene una mezcla reproducible de ácidos grasos, fundamentalmente oleico, láurico, mirístico, palmítico y linoleico. Estudios experimentales han mostrado que reduce el agrandamiento de la próstata en la hiperplasia prostática inducida por testosterona, lo cual le confiere interés potencial en el manejo de la HPB, por lo cual el riesgo potencial de su uso debía investigarse. El objetivo del presente trabajo consistió en determinar la toxicidad oral de esta nueva sustancia para lo cual se desarrollaron estudios toxicológicos en modelos in vivo e in vitro.

La originalidad científica del tema se sustenta en que representa la evaluación de la toxicidad de una sustancia novedosa purificada del fruto de la palma real (D-004), y constituye la primera evaluación integral sobre la toxicidad resultante de la administración oral de una mezcla de ácidos grasos. Estos estudios han demostrado que el D-004 no es una sustancia tóxica, que presenta un amplio margen de seguridad, con bajo potencial de riesgo para su uso en humanos. Se utilizaron ratas Sprague Dawley, ratones OF1 y NMRI y conejos Nueva Zelanda Blancos y F1, suministrados por el Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio para la realización de los estudios in vivo que incluyeron estudios de toxicología general (agudos, subcrónicos y crónicos) y especial (mutagénesis, toxicidad endocrina, fertilidad, teratogénesis y carcinogénesis). También se desarrollaron ensayos in vitro en bacterias *Salmonella typhimurium* (Ames) y en cultivos de linfocitos de sangre periférica humanos (aberraciones cromosómicas).

Los estudios de toxicidad por dosis orales únicas y repetidas durante corto y largo plazo no revelaron toxicidad asociada al tratamiento. De igual modo, el D-004 no reveló potencial citotóxico o mutagénico en estudios de genotoxicidad in vivo e in vitro, no indujo toxicidad fetal ni reproductiva, y tampoco mostró potencial cancerígeno a largo plazo. Por lo que, se concluyó que el D-004 muestra un bajo potencial de riesgo en su uso oral en humanos. El cuerpo de la tesis está conformado por la Introducción que plantea el problema, la hipótesis, la originalidad, el objetivo general y los objetivos específicos del trabajo, seguida de cuatro capítulos correspondientes a la Revisión Bibliográfica, los Materiales y Métodos, los Resultados, la Discusión, las Conclusiones, las Recomendaciones y las Referencias Bibliográficas.

El Capítulo 1 consiste en la Revisión Bibliográfica que trata de forma resumida los acápites y aspectos esenciales relacionados con la HPB y su situación actual. Se incluye en él, su epidemiología, los factores de riesgo, la etiopatogenia y los tratamientos farmacológicos. También brinda información sobre la evaluación de riesgo, los estudios toxicológicos preclínicos y los hallazgos toxicológicos en medicamentos empleados para el tratamiento de la HPB.

El Capítulo 2, Materiales y Métodos, explica las técnicas experimentales acorde con las guías internacionales armonizadas y estandarizadas, aprobadas para los estudios toxicológicos, así como del tratamiento estadístico de los resultados.

El Capítulo 3, Resultados, está organizado de acuerdo con la secuencia experimental correspondiente a los objetivos específicos propuestos, lo cual facilita la comprensión del capítulo y su alcance.

El Capítulo 4 representa la Discusión, en la cual se analizan los resultados, se incluye la comparación de las incidencias espontáneas de hallazgos con los datos históricos de la autora y con los reportados por otros autores y se discuten las evidencias en relación con los medicamentos y alternativas fitoterapéuticas aprobadas para el manejo de la HPB. Las conclusiones de la tesis responden a los objetivos trazados y las recomendaciones resultan pertinentes para completar algunos ensayos toxicológicos requeridos para la aprobación del uso del producto como medicamento para tratar la HPB.

Las referencias bibliográficas cuentan con 345 citas, de ellas, el 70 % (241) corresponde a la última década (2002- 2012) y el 47 % (161) al período 2007-2012. En resumen, la novedad de esta investigación se centra en que constituye la primera evaluación integral sobre la toxicidad de una mezcla de ácidos grasos obtenida de fuentes naturales. La fuente de la cual se obtiene el D-004, la palma real, es abundante en el medio cubano, lo cual facilita su producción y la perspectiva potencial de sustituir importaciones. Estos resultados se encuentran avalados por el número de patentes concedidas al D-004, y por las publicaciones sobre los resultados de la tesis en revistas de alto factor de impacto (4) y nacionales (15); además de que forman parte de toda la documentación presentada al Centro para el Control de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos que permitió obtener la autorización para la realización de los ensayos clínicos fase I y fase II, aspectos requeridos para la aprobación futura de su uso en humanos.