

Extracto acuoso de la raíz de *Gynerium sagittatum* (Aublet) P. Beauv “caña brava” y la inducción de hiperplasia prostática benigna en *Rattus rattus albinus*

Aqueous extract of the root of *Gynerium sagittatum* (Aublet) P. Beauv “reed” and the induction of benign prostatic hyperplasia in *Rattus rattus albinus*

Elizabeth Hoyos Pajares¹, Flor Bustamante Bautista²,
Julio Campos Florián³, César Lombardi Pérez⁴,

RESUMEN

El objetivo fue determinar el efecto del extracto acuoso de la raíz de *Gynerium sagittatum* (Aublet) P. Beauv “caña brava” sobre la inducción de hiperplasia prostática benigna en *Rattus rattus* var. *albinus*. Se trabajó con 24 especímenes, divididos en dos grupos problema, un grupo control y un grupo blanco, con 6 especímenes cada uno. Los especímenes de los grupos problema y control fueron orquiectomizados; después de una semana se les indujo hiperplasia prostática mediante la administración subcutánea de enantato de testosterona (14 mg/kg). A los especímenes de los grupos blanco y control se les suministró solución salina; y a los grupos problema I y II, extracto acuoso de la raíz de *Gynerium sagittatum*, a las dosis de 100 y 500 mg/kg, respectivamente. En todos los casos, la vía de administración fue oral y la duración de los tratamientos fue de 15 días; después de lo cual, los especímenes fueron sacrificados para extraerles la próstata y la vesícula seminal, para pesarlos y realizar un examen anátomo-patológico. Hubo una reducción significativa ($p < 0,01$) en el tamaño de la próstata y de la vesícula seminal de los especímenes que recibieron el extracto acuoso de la raíz de *Gynerium sagittatum*, en comparación con el grupo control.

Palabras clave: *Gynerium sagittatum* “caña brava”, hiperplasia prostática benigna, *Rattus rattus*.

¹ Químico-Farmacéutico. Egresada de la Universidad Particular Antonio Guillermo Urrelo.

² Químico-Farmacéutico. Egresada de la Universidad Particular Antonio Guillermo Urrelo.

³ Maestro en Ciencias. Químico-Farmacéutico. Profesor de la Universidad Nacional de Trujillo.

⁴ Maestro en Ciencias. Médico Veterinario. Profesor de la Universidad Privada Antenor Orrego.

ABSTRACT

The goal of this study was to show the effect of the aqueous extract of the root of the *Gynerium sagittatum* (Aublet) P. Beauv “reed” on the induction of benign hyperplasia prostatic in *Rattus rattus* var. *albinus*. Twenty four specimens were worked, divides in two problem groups, a control, and a white controls, with 6 specimens each. The specimens of problem and control groups were orquitectomizados; after a week, prostatic hyperplasia was induced to them by a subcutaneous dose (14 mg/kg) of testosterone enantate. The specimens of white and control groups received a saline solution; and groups of problems I and II, 100 and 500 mg of aqueous extract/kg, respectively. Oral administration was general for all cases, and treatments lasted 15 days; after that, all specimens were sacrificed to take out the prostate and seminal vesicle, and then, weigh them and to carry out an anatomy – pathologic exam. There was a significant reduction ($p < 0,01$) in the size of the prostate and seminal vesicle of specimens that received the aqueous extract of the root of the *Gynerium sagittatum* (Aublet) P. Beauv “reed”.

Key words: *Gynerium sagittatum* “caña brava”, benign prostatic hyperplasia, *Rattus rattus*.

I. INTRODUCCIÓN

La próstata es una glándula que se encuentra por debajo de la vejiga en los hombres y rodea a una parte del canal urinario o uretra. Su tamaño normal es el de una pelota de golf. Una de sus funciones es mantener los espermatozoides vivos (Whitmore, 2002; Navas y otros, 2010). Consta de cuatro zonas integradas: anterior, periférica, central y pre-prostática; cada una formada por tejidos secretores, músculo liso y tejido fibroso. Las cuatro zonas están encerradas en una cápsula, irrigadas por vasos que penetran en la cápsula prostática y se ramifican dentro de la glándula (Gallardo, 2006; González y otros, 2005). La próstata crece con los años pudiendo alcanzar un peso de 25 a 30 gramos, sin embargo, sólo el 45% de los hombres son sintomáticos a la hiperplasia benigna y en el 25% hay necesidad del tratamiento quirúrgico.

La hiperplasia prostática benigna (HBP) es una patología frecuente en el hombre, su prevalencia es 80% después de los setenta años de edad, definida por estudios de autopsias y/o tacto rectal (Ramzi y otros, 2000; Alexandre y otros, 1996).

La HBP comienza en la zona llamada de transición de la próstata que corresponde a la zona periuretral y subcervical; su crecimiento rechaza el cuello vesical, el verumontanum y la zona periférica. Comienza formando lóbulos laterales, puede desarrollarse en un lóbulo medio o en dos laterales o ser trilobar. Cuando la HPB obstruye la uretra, dificulta la micción y se produce, consecuentemente, una hipertrofia del detrusor de la vejiga. La pared vesical aumenta de grosor y en su capa interna los ases musculares, en su

proliferación, toman el aspecto de celdas y columnas que se aprecian en los estudios endoscópicos (Krogh y Bruskevitz, 2000; Alexandre y otros, 1996).

La hipertrofia de la pared vesical es en un comienzo compensatorio para mantener una buena micción y la sintomatología no se manifiesta. Posteriormente, la obstrucción de la zona prostática produce residuo urinario que va en aumento y es causa de los primeros síntomas; al aumentar la presión retrógrada puede complicarse con hidronefrosis uni o bilateral y alteraciones de la función renal (Jones, 2001; Berry, 1990).

El efecto de ectasia urinaria que produce la HPB puede complicarse con dos patologías importantes: litiasis vesical e infección urinaria, que cuando se producen, la sintomatología es más fuerte con hematuria, dolor y retención. La infección urinaria se manifiesta como prostatitis y pielonefritis agudas o crónicas (Roehrborn, 1993; Krogh y Bruskevitz, 2000).

A medida que progresa la HBP y van creciendo los nódulos, el tejido prostático normal se desplaza y queda reducido a una fina lámina. Este fenómeno se realiza en dos fases: 1) se produce un aumento en el número de nódulos, al comienzo, de naturaleza estromal, después, glandular a partir de los 40 años y, a partir de los 60 años, un gran crecimiento de estos nódulos (Jones, 2001); 2) denominada de retención crónica, la hiperplasia del detrusor sigue aumentando no siendo suficiente para superar la obstrucción. Aparecen celdas y divertículos vesicales, “orina residual”, y no se vacía correctamente la vejiga. Si el proceso continúa, se produce distensión vesical. Aparecen cambios isquémicos y fibrosis en el detrusor, sustituyéndose el

músculo por fibras de colágeno. En esta fase puede aparecer incontinencia por rebosamiento y alteraciones en el tracto urinario superior, la cual requiere control quirúrgico y urológico, así como la palpación rectal de la próstata (González y otros, 2005).

A medida que la próstata crece, comprime a la uretra y causa problemas con la micción; lo problemático es orinar frecuentemente (Nakajima, 1991). Se suelen presentar además goteo posmiccional, esfuerzo al miccionar, urgencia urinaria fuerte y repentina, necesidad de orinar por la noche, retención de orina, incontinencia y micción dolorosa u orina sanguinolenta (Navas y otros, 2006).

Gynerium sagittatum (Aublet) P. Beauv “caña brava”, conocida como caña amarga, carrizo o caña flecha, es una planta herbácea de hasta 4 m de alto, tallos de cañas gruesas y huecas, de 4 a 6 cm de diámetro; hojas lineales de 1,5 a 2,0 m de longitud y de 5 a 6 cm de ancho, dispuestas en 2 filas; inflorescencia panícula grande y frondosa de hasta 1 m de largo; espigas de hasta 12 mm de largo, con grandes tricomas; frutos estrechos y oblongos de aproximadamente 1 mm de longitud (Jefferson, 2007; Instituto Nacional de Biodiversidad, 2002). En la raíz de la caña brava se encuentran flavonoides, sustancias cianogénicas, ácidos fenólicos, saponinas y terpenoides (Kalliola, 1992; Instituto Nacional de Biodiversidad, 2002).

La caña brava habita en riberas inundables, pantanos y otros lugares húmedos, con intensidad lumínica variable, en las riberas de ríos de la Amazonia Peruana forma densos rodales (caña bravales) (Bruneton, 2001). Más del 80% de la población amazónica, con predominio en el área rural, ha utilizado las plantas medicinales acumulando prácticas ancestrales de selección, manejo y conservación que se han transmitido de generación en generación (Instituto Nacional de Biodiversidad, 2002).

Por todo lo mencionado, se planteó el siguiente problema: ¿Cuál es el efecto del extracto acuoso de la raíz de *Gynerium sagittatum* (Aublet) P. Beauv “caña brava” sobre la inducción de hiperplasia prostática benigna en *Rattus rattus* var. *albinus*?

Ante lo cual, se postuló que el extracto acuoso de la raíz de *Gynerium sagittatum* (Aublet) P. Beauv. “caña brava” evita el incremento de tamaño de la glándula prostática en el modelo de Hipertrofia Prostática Benigna en *Rattus rattus* var. *albinus*

El objetivo planteado fue determinar el efecto del extracto acuoso de la raíz de *Gynerium sagittatum* (Aublet) P. Beauv “caña brava” sobre la inducción de hiperplasia prostática benigna en *Rattus rattus* var. *albinus*.

II. MÉTODOS

1. Recolección y preparación del material vegetal

a. Recolección, estabilización y secado

La muestra fue recolectada en el centro poblado Sion, distrito de Campanilla, provincia Mariscal Cáceres - Juanjui, región San Martín; luego, se lavó y desinfectó con hipoclorito de sodio al 0,05%; posteriormente, se colocó al aire libre por 15 días y, finalmente, en estufa por 24 horas a 38 °C.

b. Preparación del extracto

Se pesó 20 g de la raíz y se colocó en 300 mL de agua destilada en un vaso de precipitación, se calentó a 80 °C durante 25 minutos. A continuación, el material resultante fue filtrado utilizando gasa hasta obtener un volumen de 50 mL.

c. Determinación del extracto seco

Se pesó una luna de reloj y, seguidamente, se colocó 1 mL del extracto acuoso y se colocó en la estufa a 105 °C por 3 horas; posteriormente, se pesó la luna de reloj obteniéndose 22,6 mg de extracto seco.

2. Inducción de la HPB con enantato de testosterona y administración del extracto de la raíz de *Gynerium sagittatum* (Aublet) P. Beauv “caña brava” en *Rattus rattus* var. *albinus*

Se trabajó con cuatro grupos: dos grupos problema, un grupo control y un grupo blanco, constituidos por 6 especímenes de *Rattus rattus* var. *Albinus* cada uno.

Distribución de los grupos

Blanco: Se administró 1 mL solución salina fisiológica (SSF) por vía oral durante 15 días. Posteriormente todos los especímenes fueron sacrificados para extraerles la próstata y la vesícula seminal, se midieron los pesos y se realizó un examen anatómico-patológico.

Control: Se realizó la orquiectomía. Luego de una semana de recuperación, se administró enantato de testosterona a la dosis de 14 mg/kg vía subcutánea. Luego, se administró SSF vía oral durante 15 días. Posteriormente, todos los especímenes fueron sacrificados para extraerles la próstata y la vesícula seminal, se midieron los pesos y se realizó un examen anatómo-patológico.

Problema I: Se realizó la orquiectomía. Luego de una semana de recuperación, se administró enantato de testosterona a la dosis de 14 mg/kg vía subcutánea. Luego se administró 100 mg/kg del extracto acuoso de la raíz de “caña brava” vía oral durante 15 días. Posteriormente, todos los especímenes fueron sacrificados para extraerles la próstata y la vesícula seminal, se midieron los pesos y se realizó un examen anatómo-patológico.

Problema II: Se realizó la orquiectomía. Luego de una semana de recuperación, se administró enantato de testosterona a la dosis de 14 mg/kg vía subcutánea. Luego, se administró 500 mg/kg de extracto acuoso de la raíz de “caña brava” vía oral durante 15 días. Posteriormente, todos los especímenes fueron sacrificados para extraerles la próstata y la vesícula seminal, se midieron los pesos y se realizó un examen anatómo-patológico.

3. Comprobación del efecto del extracto de la raíz de *Gynerium sagittatum* (Aublet) P. Beauv “caña brava” en *Rattus rattus* var. *albinus*

Después de haber administrado los tratamientos respectivos en cada grupo, se sacrificaron a todos los especímenes mediante administración intramuscular

de Halatal® a la dosis de 50 mg/kg. Se extrajo la próstata y la vesícula seminal, e inmediatamente se los pesó. Las muestras se conservaron formol al 10% para, posteriormente, realizar un examen anatómo-patológico.

4. Análisis estadístico

Los resultados se procesaron empleando el programa SPSS, versión 15,0, reportándose tablas con estadísticas resumen para cada grupo: media aritmética y desviación estándar. El efecto del extracto de la raíz de *Gynerium sagittatum* (Aublet) P. Beauv “caña brava” en *Rattus rattus* var. *albinus* fue analizado empleando el ANOVA, posteriormente se realizó la prueba LSD y la prueba de Duncan para determinar si el efecto fue real.

III. RESULTADOS Y DISCUSION

La medicina tradicional ha despertado el interés de los profesionales de la salud y de la población en general por las riquezas terapéuticas que pueden ser aprovechadas, por su fácil accesibilidad, entre otras bondades que brinda la madre naturaleza.

La HPB es un problema mundial de la salud pública, según la OMS, el 80% de los hombres recibe tratamiento para la HBP en algún momento de su vida y el 25% de los que alcanzan los 80 años han requerido algún tipo de cirugía.

En el Cuadro 1, se observa el peso promedio de las próstatas de los ejemplares del Grupo Blanco de 155,9 g, y en el grupo control peso promedio de 592,3 g ($p < 0,001$). Similar comportamiento se observó en las vesículas seminales, con un promedio de 0,30 g para el grupo blanco y 1,56 g para el grupo control ($P < 0,001$).

Cuadro 1
PESOS PROMEDIOS DE LAS PRÓSTATAS Y VESÍCULAS SEMINALES
EN LOS GRUPOS DE ESTUDIO

| Parámetros | Blanco | Control | Problema I | Problema II |
|----------------------|------------|---------------------------|--------------------------|----------------------------|
| Próstata (mg) | 155,9±42,9 | 592,3±133,97 [#] | 210,7±66,00 [*] | 170,6±35,42 ^{*,+} |
| Vesícula seminal (g) | 0,30±0,16 | 1,56±0,58 [#] | 0,68±0,24 ^{**} | 0,34±0,33 ^{*,++} |

$p < 0,001$ comparado con el blanco.

* $p < 0,001$ comparado con el control.

** $p < 0,01$ comparado con el control.

+ $p < 0,001$ comparado con el problema I.

++ $p < 0,01$ comparado con el problema I.

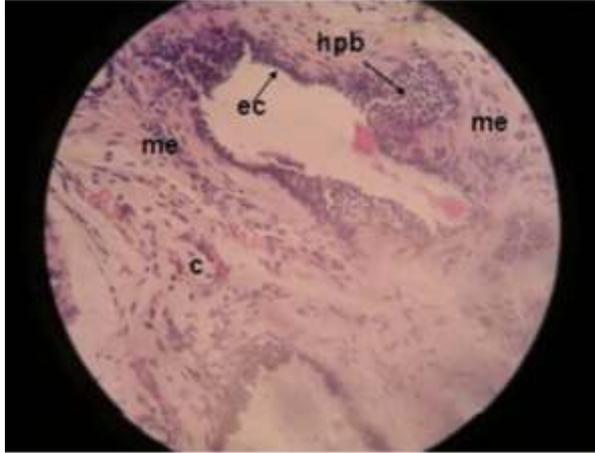


Figura 1. Grupo Blanco: Próstata. *Rattus rattus* var. *albinus*.
ec) epitelio cilíndrico glandular me) revestido de células mioepiteliales. hpb) hiperplasia prostática benigna.
c) Tejido conjuntivo fibroso y capilares. H & E. 100x



Figura 2. Grupo Control: Próstata. *Rattus rattus* var. *albinus*.
Epitelio cilíndrico glandular incrementado en su altura (flecha). H & E. 400x.

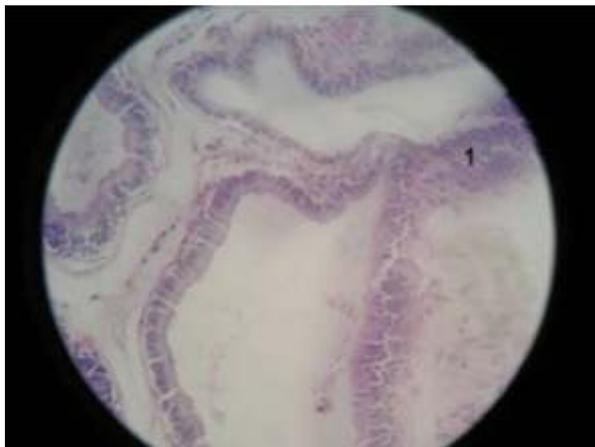


Figura 3. Problema I: Próstata post tratamiento (100 mg/kg.Caña brava). *Rattus rattus* var. *albinus*.
Glándulas tubulares quísticas conservando su epitelio cúbico a cilíndrico característico. 1) Derecha ligera hiperplasia H & E. 400x.



Figura 2: Grupo Control: Próstata. *Rattus rattus* var. *albinus*.
Epitelio cilíndrico glandular incrementado en su altura (flecha). H & E. 400x.

En el examen histopatológico de las próstatas de los especímenes del grupo blanco, se observa un panorama normal con las características típicas de estos tejidos. Se observa el parénquima y las glándulas prostáticas individuales túbulo-alveolares compuestas, las mismas que poseen un epitelio cúbico a cilíndrico glandular contenidas en un estroma que es una mezcla de tejido conectivo fibroso y músculo liso (Figura 1).

En el grupo control, en los animales que recibieron enantato de testosterona, se evidencia las características de hiperplasia prostática, como son la disposición

del epitelio en forma de papilas hacia la luz glandular y el incremento en el número y altura de las células epiteliales, además se observa la forma cúbica a cilíndrica de las células superficiales del epitelio y plana de las basales. De igual manera, en hiperplasia, se puede observar las glándulas cuyo epitelio prolifera hasta poder rellenar la luz glandular (Figura 2).

La hiperplasia puede afectar a estructuras glandulares como al tejido conectivo y muscular por extensión del crecimiento celular (Roberts, 2000). La testosterona por acción de la 5-alfa-reductasa es convertida a dihi-

drotosterona (DHT), mucho más potente que su precursora; atraviesa fácilmente la membrana celular y se une a receptores intracelulares específicos, estos receptores son proteínas con un peso molecular de aproximadamente 120 kDa. La DHT se une en un sitio del receptor cerca de un grupo carboxilo terminal. Las diferencias obtenidas entre los grupos blanco y control, tanto en lo que respecta al peso como en la histología, corroboró el modelo experimental de HPB.

Comparando los pesos de las próstatas del grupo control (592,3 g) con los grupos problema I (210,7g) y problema II (170,6 g), podemos observar una diferencia altamente significativa ($p < 0,001$), tanto entre el problema I con el control como entre el problema II y el control. Esto evidencia que el extracto acuoso de la raíz de *Gynerium sagittatum* (Aublet) P. Beauv “caña brava”, a las dosis de 100 y 500 mg/kg, revierte significativamente el crecimiento de la glándula prostática inducida con enantato de testosterona. Similar comportamiento ocurre con la vesícula seminal, cuyos pesos se reducen significativamente comparándolos con el grupo control (Cuadro 1).

En el examen histopatológico de los grupos problema I y problema II, los hallazgos no difieren marcadamente. En el grupo problema I se observa una estructura histológica aparentemente normal típica y característica de la glándula prostática, además del arreglo epitelial cúbico. En general se observa en muy escasas glándulas proliferación epitelial (Figura 3). En las muestras del grupo problema II las glándulas, ligeramente quísticas por la ausencia de indicativos de hiperplasia y presencia de vasos sanguíneos y tejido conectivo, los mismos que denotan un estado normal. La estructura muestra uniformidad de las glándulas prostáticas túbulo-alveolares individuales y por consiguiente un panorama general, aparentemente normal (Figura 4).

Actualmente, se aprecia un creciente interés en los flavonoides debido a que presentan una amplia actividad farmacológica, consecuencia posiblemente de su capacidad antioxidante. Debido a este hecho se han descrito efectos protectores en patologías tales como el cáncer e inflamaciones, infecciones víricas, ulcera estomacal, duodenal, y cardiopatías.^{23,24} Los componentes de la raíz de *Gynerium sagittatum* inhibirían el proceso enzimático que convierte la testosterona en DHT, que es el andrógeno principal responsable de

estimular el crecimiento prostático. Es decir, el extracto acuoso de la raíz de la “caña brava” disminuye la concentración de DHT en la próstata.

En general ambos grupos problema se caracterizan por responder favorablemente ante la HBP en razón de haberlos sometido a niveles elevados de testosterona y posteriormente la administración de extracto acuoso de la raíz de *Gynerium sagittatum* (Aublet) P. Beauv “caña brava”. Esta actividad de antemano, permitirá la prevención y en otros casos el tratamiento de la HBP, teniendo en cuenta la dosis de la droga, cuyo efecto se mide en la reducción del tamaño y en los hallazgos histopatológicos del presente trabajo. Los resultados de esta investigación sugieren que el extracto acuoso de la raíz de *Gynerium sagittatum* (Aublet) P. Beauv “caña brava”, contrarresta el crecimiento de la glándula prostática inducida con enantato de testosterona, este mismo comportamiento se observa con la vesícula seminal.

IV. CONCLUSIONES

El extracto acuoso de la raíz de *Gynerium sagittatum* (Aublet) P. Beauv “caña brava” a las dosis de 100, y 500 mg/kg evita el incremento de la glándula prostática ($p < 0,001$) inducida por andrógenos. Similar comportamiento se observó en la vesícula seminal.

Se observó una mayor reducción ($p < 0,001$) de la glándula prostática con la dosis de 500 mg /kg de peso de la raíz de *Gynerium sagittatum* (Aublet) P. Beauv “caña brava” en comparación con la dosis de 100 mg/kg.

V. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Alexandre, U.; Calderón, F.; Pacheco, C.; Martínez, P.; Usla, A.; Sánchez, M (1996). Estudio epidemiológico de la patología prostática en el Hospital General Dr. Manuel Gea González, Rev. Mex. Urol. 56 (1), pag 04-08.
- Berry, M. (1990). Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. Urol CIN An 1990; pag 17.
- Bruneton, J. (2001). Farmacognosia y fitoquímica. Plantas medicinales. 2da ed. Zaragoza: Ed. Acribia.
- Buja, L.; Krueger, R. (2002). Anatomía patológica. <http://books.google.com.pe/books?id=tBUIImfOrjIC&pg=PA241&lpg>. Fecha consulta: 22 enero 2010.
- Caine, M. (1986). The present role of alpha adrenergic blocker in the treatment of benign prostatic hypertrophy. J. Urol. 136:1.
- Calderón, F.; Gabilondo, N.; Torres, A.; Mendoza, V.; Medina, R.; Feria, G. (1992). Epidemiología de la hiperplasia prostática Rev. Mex. Urol 52 (4).

- Dennis, C. (2001). *Emphysematous, prostatic, abscess after transurethral microwave thermotherapy*. Journal of Urology, vol. 166, pag 625.
- Gallardo de Medrano, F. (2006). Estudio clínico patológico y molecular durante la inducción, desarrollo y regresión de hiperplasia prostática benigna en perros Beagle. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona. España. Disponible en: www.tesisenxarxa.net//fgm1de1.pdf. Fecha consulta 20 de julio 2010.
- González Calvar, S. I. y otros. (2005). Últimos avances en el diagnóstico de la hiperplasia benigna de próstata. <http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v39n2a05.pdf>. Fecha consulta 12 de julio 2010.
- Guyton, H. (2001). Tratado de fisiopatología médica. McGraw-Hill Interamericana, 10^{ma} edición. México 2001. pag 43 - 49.
- Harrison, T. y otros. (2002). Principios de medicina interna de Harrison. 15.^a Edición. España.
- Instituto Nacional de Biodiversidad (2002). Jerarquía taxonómica: Lista de especímenes de *Gynerium sagittatum*. Fecha consulta: 18 de junio 2010.
- Jerfferson Lobato dos Santos (2007). Uso e diversidade de espécies vegetais cultivadas na reserva de desenvolvimento sustentável do tupé, Manaus, Amazonas *Journal of Ethnopharmacology*. http://tede.inpa.gov.br/tde_busca/arquivo.php?codArquivo=59 Fecha de consulta: 25 junio 2010.
- Jones, D. (2001). Benign prostatic hypertrophy and lower urinary tract dysfunction (2001). En *Comprehensive Urology*. Edited by Weiss R, George NJR y O'Reilly. Mosby International Limited. Capítulo 30, pag 451-464. http://www.ingentaconnect.com/search/article?title=Benign+Prostatic+Hypertrophy&title=tk&year_from=1998&year_to=2008&database=1&pageSize=20&index=2 Fecha consulta: 18 junio 2010.
- Kalliola, M.; Puhakka, M. y Salo, J. (1992). La variación interespecífica, y la distribución y ecología de *Gynerium sagittatum* (Poaceae) en la Amazonía occidental. *Flora* 186 (3-4) pag 153-167.
- Katzung, G. (2005). Farmacología básica y clínica, Editorial El Manual Moderno, México, pag: 855-900.
- Krogh R; Bruskevitz, C. (2000). Minimal essential diagnostic testing. En *Advanced Therapy of Prostate Disease*. Editado por Resnick MI y Thompson IM. B.C. Decker Inc. Capítulo 53, pag: 481-490.
- Nakajima H. (1991). Conferencia internacional sobre la hiperplasia benigna de próstata. París, Editores Díaz de Santos. Madrid, pag 26-27.
- Navas García R., Sanz, E., Arias, F.; Rodríguez-Patrón, R. y Mayayo, T. (2010). Diagnóstico y seguimiento de la hipertrofia prostática benigna. Servicio de Urología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España. <http://scielo.isciii.es/pdf/urol/v59n4/original4.pdf>. Fecha consulta diciembre 2010.
- Oesterling, E. (1995). Benign prostatic hyperplasia. Medical and minimally invasive treatment options. *N Engl J Med* Jan 12;332(2) pag 99-109. Disponible en: <http://www.hsd.es/es/SERVICIOS/Farmacia/ENLACES/INTERNETFAR/EVALP ETMAR.pdf>. Fecha consulta: agosto 2009.
- Ramos Cedeño, A. y otros. (2001). Taller nacional sobre inflamación. Sociedad Cubana de Farmacología. <http://www.scf.sld.cu/pdf/taller-inflamación.pdf> Fecha consulta 23 junio 2010.
- Ramzi, C. y otros. (2002). Patología estructural y funcional. Editorial Mc Graw-Hill interamericana. España; pag 1071-1072.
- Roberts, G., Blute, L. (2000). Benign prostatic hyperplasia: When to intervene. En *Advanced Therapy of Prostate Disease*. Edited by Resnick MI y Thompson IM. B.C. Decker Inc. Capítulo 56, pag 508-514.
- Roehrborn, G.; Kurth, H.; Leriche, A. y otros. (1993). Diagnosis recommendations for clinical practice. En: *The 2nd International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)*. París, Eds Maury-Eurovres S.A. Paris, pag: 271-330.
- Tránsito, L. (2002) Flavonoides. Barcelona. 2002. Vol 21. www.rafael.com.ve/multimedia/Temas/Fitoterapia/Sustancias/Flavonoides.pdf. Fecha de consulta: 13 de marzo 2010
- Whitmore, F. (2002). Benign prostatic hyperplasia: widespread and sometimes worrisome. *Geriatrics*. 36(4):119-136. <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/gericuba/guia19.pdf> Fecha consulta: 25 junio 2010.