

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA**  
**ESCUELA DE POSGRADO**



**UNIDAD DE POSGRADO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS  
VETERINARIAS**

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS**

**TESIS:**

**EFFECTO DE LA RAÍZ DE ORTIGA (*Urtica urens*), COMO TRATAMIENTO  
EN LA HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA INDUCIDA EN RATONES  
ADULTOS, CAJAMARCA – 2021.**

Para optar el Grado Académico de

**DOCTOR EN CIENCIAS**  
**MENCIÓN: CIENCIAS VETERINARIAS**

Presentada por:

**M.Cs. JESSICA DEL PILAR BARRANTES NAVARRO**

Asesor:

**Dr. GIUSSEPE MARTÍN REYNA COTRINA**

Cajamarca, Perú

2023



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA**  
Licenciada con Resolución de Consejo Directivo N° 080-2018-SUNEDU/CD  
**Escuela de Posgrado**  
Resolución Rectoral N° 22056-90 UNC



El Director de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Ingeniería en Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional de Cajamarca expide, la siguiente:

### **CONSTANCIA DE ORIGINALIDAD:**

A la Maestra en Ciencias Mención Salud Animal, **Jessica del Pilar Barrantes Navarro**, quien ha sustentado la tesis de maestría titulada: **“EFECTO DE LA RAÍZ DE ORTIGA (*Urtica urens*), COMO TRATAMIENTO EN LA HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA INDUCIDA EN RATONES ADULTOS, CAJAMARCA – 2021”** de manera **presencial**, acto que se realizó con fecha 20 de diciembre de 2023.

Que, el Dr. Giuseppe Martín Reyna Cotrina en su calidad de Asesor de la sustentante, ha adjuntado el Informe antiplagio de la tesis, con el 1% de similitud obtenido a través del servicio de análisis documental de Turnitin, en el cual se puede verificar la originalidad de la tesis antes mencionada.

Es todo cuanto se cumple con establecer para los fines pertinentes.

Cajamarca, 27 de diciembre de 2023

  
Universidad Nacional de Cajamarca  
Facultad de Ciencias Veterinarias  
  
Dr. José Antonio Niño Ramos  
Director de la Unidad de Posgrado

COPYRIGHT © 2023 by  
**JESSICA DEL PILAR BARRANTES NAVARRO**  
Todos los derechos reservados



**Universidad Nacional de Cajamarca**  
LICENCIADA CON RESOLUCIÓN DE CONSEJO DIRECTIVO N° 080-2018-SUNEDU/CD  
**Escuela de Posgrado**  
CAJAMARCA - PERU



**PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS**

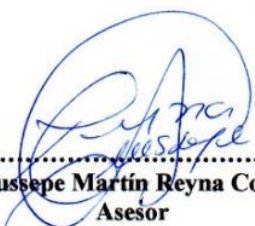
**ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS**

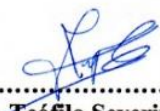
**MENCIÓN: CIENCIAS VETERINARIAS**


Siendo las 12:18 horas, del día 20 de diciembre del año dos mil veintitrés, reunidos en el Auditorio de la Escuela de Posgrado de la Universidad Nacional de Cajamarca, el Jurado Evaluador presidido por el Dr. TEÓFILO SEVERINO TORREL PAJARES, Dr. JORGE EDUARDO BURGA LEÓN, Dra. CECILIA ELIZABETH PAJARES ACOSTA y en calidad de Asesor, el Dr. GIUSSEPE MARTÍN REYNA COTRINA, actuando de conformidad con el Reglamento Interno de la Escuela de Posgrado y el Reglamento del Programa de Doctorado de la Escuela de Posgrado de la Universidad Nacional de Cajamarca, se inició la SUSTENTACIÓN de la tesis titulada: **EFFECTO DE LA RAÍZ DE ORTIGA (*Urtica urens*), COMO TRATAMIENTO EN LA HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA INDUCIDA EN RATONES ADULTOS, CAJAMARCA - 2021**; presentada por la Maestra en Ciencias Mención Salud Animal **JESSICA DEL PILAR BARRANTES NAVARRO**.


Realizada la exposición de la Tesis y absueltas las preguntas formuladas por el Jurado Evaluador, y luego de la deliberación, se acordó APROBAR con la calificación de DIECIOCHO (18) EXCELENTE la mencionada Tesis; en tal virtud, la Maestra en Ciencias Mención Salud Animal **JESSICA DEL PILAR BARRANTES NAVARRO**, está apta para recibir en ceremonia especial el Diploma que lo acredita como **DOCTOR EN CIENCIAS**, de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Ciencias Veterinarias, Mención **CIENCIAS VETERINARIAS**

Siendo las 13:18 horas del mismo día, se dio por concluido el acto.

  
.....  
**Dr. Giuseppe Martín Reyna Cotrina**  
Asesor

  
.....  
**Dr. Teófilo Severino Torrel Pajares**  
Presidente-Jurado Evaluador

  
.....  
**Dr. Jorge Eduardo Burga León**  
Jurado Evaluador

  
.....  
**Dra. Cecilia Elizabeth Pajares Acosta**  
Jurado Evaluador

## **DEDICATORIA**

A mis admirables padres Raúl y Victoria, a mi amado esposo Lenin, a mis queridos hermanos Raúl, Fiorela y Leonardo y a mi amado hijo que viene en camino Víctor, por ser mi motivación, por su apoyo incondicional, consejos y ánimos en todo el tiempo que tomó el desarrollo del trabajo de investigación.

Jessica del Pilar

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios por la gran oportunidad de vida y lograr una meta más, llenándome de grandes personas que me brindaron su apoyo en momentos claves del trabajo de investigación.

A mis padres Raúl y Victoria, por animarme a seguir pese a las dificultades y brindarme su apoyo y ejemplo cuando necesité de una mano amiga.

A mi amado esposo Lenin Espinoza, por ser mi motivación y fortaleza y hacer de cada reto una aventura, ser mi complemento y apoyo en mis momentos de flaqueza, porque de una y otra manera siempre está presente en cada momento, brindándome su punto crítico y apoyo.

A mi asesor, el Dr. Giuseppe Reyna, por la guía y apoyo en momentos cruciales del desarrollo del trabajo de investigación, por su paciencia, ser un guía, amigo y maestro en el camino de la investigación.

Al profesor Julio Campos, porque desde la ciudad de Trujillo me guio, apoyó, cooperó en la elaboración del extracto etanólico liofilizado y me orientó para el trabajo experimental con los ratones.

Jessica del Pilar

Alguien se sienta en una sombra hoy, porque alguien plantó un árbol hace mucho tiempo.

Warren Buffett.

## ÍNDICE GENERAL

Ítem	Página
ÍNDICE DE FIGURAS .....	xi
ÍNDICE DE TABLAS .....	xii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xiii
RESUMEN .....	xv
ABSTRACT.....	xvi
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO II .....	4
MARCO TEÓRICO.....	4
1. Antecedentes de la investigación.....	4
2. Bases teóricas .....	5
2.1. Fitoterapia .....	5
2.2. <i>Urtica urens</i> .....	6
2.2.1. Clasificación taxonómica.....	6
2.2.2. Composición química.....	6
2.2.3. Usos en medicina .....	7
2.3. Próstata .....	7
2.4. Hiperplasia Prostática Benigna (HPB).....	8
2.5. Hormonas.....	9
2.5.1. Testosterona .....	9
2.5.2. Estrógeno .....	9
2.6. Técnicas diagnósticas para HPB.....	9
2.6.1. Ultrasonografía .....	9
2.6.2. Biopsia por aspiración con aguja fina.....	10
CAPÍTULO III.....	11
DISEÑO DE CONTRASTACIÓN DE LA HIPÓTESIS .....	11
1. Localización del estudio:.....	11
2. Población, muestra y unidad de análisis.....	12
2.1. Población: .....	12
2.2. Tamaño de muestra:.....	12
2.3. Muestra: .....	12
2.4. Unidad de análisis:.....	12
2.5. Criterios de inclusión:.....	12
3. Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	13
4. Protocolo de eutanasia .....	13



5. Materiales.....	13
5.1. De laboratorio.....	13
5.2. Material biológico: .....	14
5.3. Soluciones:.....	14
5.4. Material quirúrgico:.....	14
5.5. Medicamentos: .....	14
6. Protocolo del experimento .....	15
6.1. Preparación del producto vegetal .....	15
6.3. Obtención del extracto etanólico de la raíz de <i>Urtica urens</i> .....	15
6.3.1. Preparación del extracto etanólico de la raíz de UU.....	15
6.3.2. Acondicionamiento del Extracto etanólico de la raíz de Ortiga .....	16
6.2. Diseño experimental:.....	16
6.4. Estudio farmacodinámico .....	17
6.4.1. Inducción a la HPB.....	17
6.4.2. Tratamiento con raíz de Ortiga y evolución de la HPB (durante 50 días): .....	18
7. Análisis post mortem .....	21
7.1. Análisis macroscópico .....	21
7.2. Índice prostático .....	21
7.3. Porcentaje de recuperación: .....	21
8. Análisis histológico .....	21
9. Análisis de datos:.....	22
<b>CAPÍTULO IV .....</b>	<b>23</b>
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>23</b>
1.1. Efecto de la raíz de <i>Urtica urens</i> sobre sobre la HPB .....	23
1.2. Hallazgos histopatológicos .....	25
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>31</b>
<b>RECOMENDACIONES.....</b>	<b>32</b>
<b>LISTA DE REFERENCIAS.....</b>	<b>33</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>39</b>
<b>ANEXO 1:Tipificación botánica .....</b>	<b>40</b>
<b>ANEXO 2: Cálculo de dosis del Extracto etanólico liofilizado de la raíz de <i>Urtica urens</i> .....</b>	<b>41</b>
2.1. Cantidad de liofilizado por dosis .....	41
2.2. Carboximetilcelulosa al 0.5 %.....	41
2.3. Cálculo de dosis de EEL por ratón/día/dosis .....	41
2.4. Concentración de las diluciones .....	42
<b>ANEXO 3: Estadística de Pesos Vivos (PV) a la llegada de los ratones.....</b>	<b>44</b>
<b>ANEXO 4: Estadística de Peso Vivo (PV) de los ratones <i>Muss musculus</i> variedad Swiss al finalizar el estudio farmacodinámico .....</b>	<b>46</b>
<b>ANEXO 5: Estadística descriptiva de los Pesos Prostáticos (PP) .....</b>	<b>48</b>

<b>ANEXO 6: Prueba para comprobar el efecto del Extracto Etanólico Liofilizado de UU sobre las próstatas .....</b>	<b>49</b>
<b>ANEXO 7: Estadística de Índices Prostáticos (IP).....</b>	<b>50</b>
<b>NEXO 8: Estadística de hallazgos histopatológicos .....</b>	<b>52</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURAS	página
<b>Figura 1.</b> Adquisición de muestra vegetal (cosecha de ortiga) .....	15
<b>Figura 2.</b> Flujograma de la preparación del extracto etanólico liofilizado de la raíz de <i>Urtica urens</i> (lavado, secado, triturado, molienda, macerado y liofilizado).....	16
<b>Figura 3.</b> Llegada de ratones (A) y separación en jaulas individuales (B) .....	17
<b>Figura 4.</b> Procedimiento quirúrgico por grupo de trabajo .....	17
<b>Figura 5.</b> Flujograma del proceso de orquiectomía de los Grupos: Control, Tratamiento I y II – cirugía sin extracción de testículos al Grupo Blanco. ....	18
<b>Figura 6.</b> Administración SC de Enantato de testosterona .....	19
<b>Figura 7.</b> Resumen del estudio farmacodinámico.....	19
<b>Figura 8.</b> Materiales necesarios para las diluciones a 60 y 200 mg/kg del EEL de UU. ....	20
<b>Figura 9.</b> Tratamiento con raíz de UU y evolución de la HPB. ....	20
<b>Figura 10.</b> Administración VO del EEL de UU en un ratón. ....	20
<b>Figura 11.</b> Microfotografía de próstata de ratón Grupo Blanco (H & E x 40X). ....	26
<b>Figura 12.</b> Microfotografía de próstata de ratón Grupo Control con Hematoxilina & Eosina x 40X (H & E x 40X).....	27
<b>Figura 13.</b> Microfotografía de próstata de ratón Grupo Tratamiento I 60mg/kg de EEL de UU (H & E, A x 10X y B x 40X). ....	27
<b>Figura 14.</b> Microfotografía de próstata de ratón Grupo Tratamiento II 200mg/kg de EEL de UU (H & E, A x 40X y B x 10X). ....	28

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Efecto del EEL de raíz de UU sobre los parámetros prostáticos .....	23
<b>Tabla 2.</b> Prueba de Normalidad del PV de los ratones a su llegada mediante el estadístico de Shapiro-Wilk.....	44
<b>Tabla 3.</b> Prueba de homogeneidad del PV de los ratones a su llegada mediante el estadístico de Levene	44
<b>Tabla 4.</b> Estadística descriptiva del PV de los ratones a su llegada .....	44
<b>Tabla 5.</b> ANOVA de un factor del PV de los ratones a su llegada .....	45
<b>Tabla 6.</b> Prueba de Normalidad del PV al finalizar el estudio farmacodinámico mediante Shapiro-Wilk	46
<b>Tabla 7.</b> Prueba de homogeneidad de varianzas del PV al finalizar el estudio farmacodinámico mediante el Estadístico de Levene .....	46
<b>Tabla 8.</b> Estadística descriptiva del PV al finalizar el estudio farmacodinámico.....	47
<b>Tabla 9.</b> ANOVA de PV al finalizar el estudio farmacodinámico.....	47
<b>Tabla 10.</b> Prueba de normalidad de los PP mediante el estadístico de Shapiro-Wilk .....	48
<b>Tabla 11.</b> Prueba de homogeneidad de peso prostático mediante el estadístico de Levene.....	48
<b>Tabla 12.</b> Estadística descriptiva de los pesos prostáticos.....	48
<b>Tabla 13.</b> ANOVA del Peso Prostático.....	48
<b>Tabla 14.</b> Comparaciones múltiples de pesos prostáticos mediante la prueba de Tukey .....	49
<b>Tabla 15.</b> Homogeneidad de los Pesos Prostáticos mediante la prueba de Tukey .....	49
<b>Tabla 16.</b> Prueba de normalidad de Índice Prostático mediante Shapiro-Wilk.....	50
<b>Tabla 17.</b> Prueba de homogeneidad de Índice Prostático mediante el estadístico de Levene .....	50
<b>Tabla 18.</b> Estadística descriptiva del Índice Prostático .....	50
<b>Tabla 19.</b> ANOVA del Índice Prostático.....	50
<b>Tabla 20.</b> Prueba de comparaciones múltiples de los Índices Prostáticos mediante la prueba de Tukey ..	51
<b>Tabla 21.</b> Prueba de homogeneidad de varianzas mediante la prueba de Tukey <sup>a</sup> .....	51
<b>Tabla 22.</b> Evaluación de significancia mediante Kruskal - Wallis.....	52
<b>Tabla 23.</b> Comprobaciones múltiples mediante Games-Howell.....	52

## LISTA DE ABREVIATURAS

BPH	:	Benign prostatic hyperplasia
CMC	:	Carboximetilcelulosa al 0.5%
d.	:	día
EEL	:	Extracto etanólico liofilizado
ET	:	Enantato de testosterona
EGF	:	Factor de crecimiento epidérmico
FGF	:	Factor de crecimiento de fibroblastos
FGF-b	:	Factor de crecimiento de fibroblastos básico
FGF-7	:	Factor de crecimiento de queratinocitos
g.	:	gramos
H & E	:	Hematoxilina y eosina
HMPC	:	Committe on herbal medical products
HPB	:	Hiperplasia Prostática Benigna
INS	:	Instituto Nacional de Salud
IP	:	Índice prostático
kg.	:	kilogramos
LEE	:	Lyophilized ethanolic extract
mg.	:	miligramos
Nkx3-1	:	Gen supresor de tumores prostáticos ubicados en el cromosoma 8p
PP	:	Peso prostático
PSA	:	Antígeno prostático específico
PV	:	Peso vivo

- SC : Subcutáneo
- SENAMI: Servicio nacional de meteorología e hidrología
- SHGB : Globulina transportadora de hormonas sexuales
- UU : *Urtica urens*
- VO : Vía oral

## RESUMEN

En el trabajo de investigación se determinó el efecto del Extracto Etanólico Liofilizado (EEL) de la raíz de *Urtica urens* (UU), conocida en nuestro medio como Ortiga, sobre la hiperplasia prostática benigna (HPB) inducida en ratones *Mus musculus* variedad Swiss a dosis de 60 mg/kg y 200 mg/kg. Al obtener EEL de la raíz de UU y se prepararon dosis de 60 y 200 mg/kg peso vivo. Se trabajó con 24 ratones divididos en 4 grupos de 6 cada uno, Grupo Blanco, Control, Tratamiento I con 60 mg/kg de raíz de UU y Tratamiento II de 200 mg/kg de raíz de UU. En la primera parte, los grupos control, tratamiento I y II fueron sometidos a orquiectomía y a inducción de HPB mediante el uso de Enantato de testosterona (ET), iniciando dos semanas antes del uso del extracto de raíz de UU los días 1 y 7. La segunda parte fue la administración de la raíz de UU (considerado como día 1) y se continuó con el ET (los días 1 y 40) para mantener la HPB, en el Control solamente se le administró aceite de oliva como vehículo, al Tratamiento I se le administró ET más 60 mg/kg de raíz de UU, y al Tratamiento II se le administró ET más 200 mg/kg de UU durante los 50 días de administración. Al finalizar el estudio, en los parámetros prostáticos se encontraron diferencias estadísticas significativas entre el Grupo Control y el Tratamiento I, con un valor de  $p < 0,001$ , demostrándose así un efecto terapéutico/preventivo del EEL de la raíz de UU sobre HPB a dosis de 60mg/kg, que se observó histológicamente a nivel de estroma y células epiteliales; obteniendo un Porcentaje de Recuperación de 62,6 % en el Tratamiento I y en el Tratamiento II de 25.2%.

**Palabras Clave:** *Mus musculus*, hiperplasia, próstata, *Urtica urens*.

## ABSTRACT

In the research work, the effect of the Lyophilized Ethanolic Extract (LEE) of the root of *Urtica urens* (UU), known in our environment as Nettle, on benign prostatic hyperplasia (BPH) induced in *Mus musculus* Swiss variety mice at doses of 60mg/kg and 200mg/kg. By obtaining EEL from UU root and doses of 60 and 200 mg/kg body weight were prepared. We worked with 24 mice divided into 4 groups of 6 each, White Group, Control, Treatment I with 60 mg/kg of UU root and Treatment II of 200 mg/kg of UU root. In the first part, the groups control, treatment I and II were subjected to orchietomy and BPH induction through the use of Testosterone Enanthate (ET), starting two weeks before the use of UU root extract on days 1 and 7. The second part was the administration of UU root (considered as day 1) and ET was continued (on days 1 and 40) to maintain BPH, in the Control only olive oil was administered as a vehicle, Treatment I was administered ET plus 60 mg/kg UU root, and Treatment II was administered ET plus 200 mg/kg UU during the 50 days of administration. At the end of the study, significant statistical differences were found in the prostate parameters between the Control Group and Treatment I, with a value of  $p < 0.001$ , thus demonstrating a therapeutic/preventive effect of EEL from UU root on BPH at doses of 60mg/kg, which was observed histologically at the level of stroma and epithelial cells; obtaining a Recovery Percentage of 62.6% in Treatment I and 25.2% in Treatment II.

**Keywords:** *Mus musculus*, hyperplasia, prostate, *Urtica urens*.



# CAPÍTULO I

## INTRODUCCIÓN

La glándula prostática es una glándula exocrina del aparato reproductor del macho que está presente en todos los mamíferos, su crecimiento normal está mediado por el equilibrio entre la apoptosis celular y la proliferación celular (Kyprianou *et al.*, 1996). En el canino es la única glándula accesoria del aparato reproductor y manifiesta varias alteraciones, en comparación con otras especies, aumentando la susceptibilidad por edad y raza (las razas medianas y grandes los más frecuentes) como el Dóberman Pinscher y el Pastor Alemán (Peña *et al.*, 2013). A edad avanzada, un desequilibrio en su crecimiento hace que progrese a una hiperplasia prostática benigna (HPB). La HPB es el trastorno prostático más común en caninos, conforme va avanzando la edad entre 5-8 años (Pinheiro *et al.*, 2017). Está presente en el 75-80 % de perros enteros cercanos a los 6 años y del 95-100 % en perros enteros desde los 9 años de edad, además están predispuestos a la prostatitis, que puede dar como resultado abscesos prostáticos potencialmente mortales y quistes prostáticos infectados (Howe, 2015). En humanos la incidencia de esta patología se presenta en más del 23 % a los 40 años y en hombres mayores de 60 años se presenta en un 90 % (Cunha *et al.*, 1987).

El síndrome de la enfermedad de HPB canina va acompañado de signos clínicos como tenesmo, hematuria, disuria y descarga uretral. El examen clínico, acompañado de una buena anamnesis y pruebas complementarias como la ecografía (brinda información de la estructura interna, el diámetro, sus bordes y consistencia de la próstata), biopsia por aspiración con aguja fina guiada por ecografía que es un procedimiento de muestreo mínimamente invasivo ampliamente utilizado para el diagnóstico citológico (Peña *et al.*, 2013).

Las medidas terapéuticas veterinarias generalmente terminan con orquiectomía, acompañado de un tratamiento farmacológico, que conducen a la reducción del volumen de la próstata y alivio de los signos clínicos (Angrimani *et al.*, 2020). La orquiectomía previene además neoplasias testiculares, pero es necesario aclarar que en perros orquiectomizados hay mayor riesgo de presentar una neoplasia prostática en 0.6 % y es necesario informar a los propietarios, no obstante, al ser extremadamente bajo, no es necesario incluirlo como motivo de preocupación (Howe, 2015).

Comúnmente el tratamiento farmacológico de la HPB incluye los inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa, antagonistas de ADR- $\alpha$ 1, su terapia combinada y fitoterapia (Guerra *et al.*, 2011), en el uso de la fitoterapia está por ejemplo la *Serenoa repens*, *Pygeum africanum*, *Tropaeolum tuberosum*, *Gaultheria erecta* y *Urticae radix* (Cicero *et al.*, 2019). La ortiga es una planta de fácil adquisición y mantenimiento en casa, es una hierba que tiene amplias propiedades terapéuticas y se utiliza tradicionalmente para el tratamiento de HPB.

Estudios en humanos revelan que los signos clínicos de HPB mejoran con el consumo del extracto de la raíz de ortiga, produciendo la inhibición de la enzima aromatasa en la próstata, evitando la conversión de testosterona en estrógenos y evitando que éste último intervenga en la enfermedad prostática en mención, aunque el mecanismo no está del todo claro (Moradi *et al.*, 2015).

Teniendo en cuenta las propiedades medicinales de la ortiga y algunos antecedentes culturales, así como también los recolectados de la literatura, sobre su uso como tratamiento en HPB, surge el interés de añadirla para el tratamiento de HPB canina en un futuro, sin embargo, en la clínica diaria, los propietarios no administran a sus caninos sustancias con tan poca evidencia en nuestro medio, debido a que los canes son parte de la familia y la desconfianza del propietario es grande. Existe escasa información de tratamientos homeopáticos en nuestra clínica práctica y con el trabajo se plantea generar la ansiada evidencia en nuestro medio, realizando un estudio usando como modelo animal a ratones machos adultos para obtener una alternativa de tratamiento natural.

El trabajo de investigación tuvo como objetivo general determinar el efecto de la raíz de la *Urtica urens* sobre la HPB inducida en ratones; y como objetivos específicos a. Determinar el efecto de la raíz de *Urtica urens* a dosis de 60mg/kg y 200mg/kg, HPB inducida en ratones, b. Determinar el porcentaje de recuperación a dosis de 60mg/kg y 200mg/kg. y c. Describir los cambios histopatológicos la próstata al final del estudio. Teniendo como hipótesis “El EEL de la raíz de UU tiene un efecto terapéutico/preventivo sobre la HPB inducida en ratones adultos”. El cuidado y alimentación se realizó en todos los especímenes por igual, del mismo modo la orquiectomía se realizó en los grupos Banco, Tratamiento I y Tratamiento II como indica en la metodología y al grupo Blanco también se le realizó el proceso quirúrgico, sin retirar los testículos, Dentro del procedimiento de la farmacodinamia, no se tuvo que evidenciar la HPB, ya que las dosis

y procedimiento están ya comprobados anteriormente (Gallardo *et al.*, 2013), sólo se evaluó el efecto de la raíz de UU sobre la HPB en los ratones.

## CAPÍTULO II

### MARCO TEÓRICO

#### 1. Antecedentes de la investigación

Los extractos de las raíces de ortiga se han venido estudiando como tratamiento para la Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) a lo largo del tiempo. En el año 1995 descubrieron que el extracto acuoso de una especie de ortiga (*Urtica dioica*) inhibió la unión de Globulina Transportadora de Hormonas Sexuales (SHBG) a su receptor. El trabajo se realizó en membranas prostáticas humanas con HPB obtenidas por cirugía, la inhibición estaba relacionada con la dosis, comenzando con aproximadamente 0,6 mg/ml y completamente inhibida a 10 mg/ml. Sin embargo, los mecanismos por los que se dio este tratamiento no llegó a ser explicado (Hryb *et al.*, 1995).

Estudios *in vitro* indican que el efecto podría deberse que la SHBG, la aromatasa, el factor de crecimiento epidérmico y los receptores de la membrana de esteroides prostáticos estén involucrados en desarrollo de la HPB, pero es menos probable que estén involucrados los receptores de 5 $\alpha$ -reductasa o andrógenos (Chrubasik *et al.*, 2007).

Mediante el uso de extractos de las raíces de ortiga se identificó que contiene lignanos (+) - neoolivil, (-) -secoisolariciresinol, alcohol deshidrodiconiferílico, isolariciresinol, pinoresinol y 3,4-divanililtetrahidrofurano. Los mismos que suelen tener afinidad por la SHBG, además, comprobaron que la afinidad del (-) - 3,4-divanillyltetrahidrofurano fue extraordinariamente alta, y por eso se sospecha de efectos beneficiosos de los lignanos vegetales sobre la HPB (Schöttner *et al.*, 1997). Evidencias indican que también recomiendan preparaciones de raíz de ortiga para tratamiento sintomático de los trastornos de la micción en HPB, como disuria, polaquiuria, nicturia, retención de orina (Moll y Oelke, 2020). En la práctica empírica humana, indican dosis diarias de 4 a 6 gramos como infusión, 300 a 600 mg, 378 a 756 mg para extractos secos de ortiga nativa, de 4,5 a 7,5 ml o 15 ml para extractos fluidos o dosis equivalentes (Chrubasik *et al.*, 2007).

Existen estudios experimentales en medicina humana que suelen utilizar perros viejos con HPB espontánea para el estudio de esta patología y así evaluar medicamentos que ayuden a prevenirla o controlarla; de igual manera, por temas de disponibilidad y presupuesto, han desarrollado modelos experimentales de HPB mediante técnicas hormonales, xenoinjertos o métodos transgénicos (Mahapokai *et al.*, 2000).

## **2. Bases teóricas**

### **2.1. Fitoterapia.**

Es la práctica donde se puede prevenir una amplia gama de enfermedades crónicas y degenerativas mediante el uso de productos alimenticios y bioactivos alimentarios (Esposito *et al.*, 2019). Estudios epidemiológicos demostraron que la dieta puede desempeñar un papel importante en la incidencia y el desarrollo de enfermedades prostáticas (Cicero *et al.*, 2019). Las plantas medicinales más estudiadas y utilizadas en HPB son *Serenoa repens*, *Pygeum africanum* y *Urtica dioica*, así mismo *Cucurbita pepo*, *Epilobium spp*, *Lycopersum esculentum*, *Secale cereale*, *Roystonea regia*, *Vaccinium macrocarpons* (Chrubasik *et al.*, 2007). Numerosas son las plantas medicinales que vienen siendo utilizadas, partes de ellas o sus extractos, en tratamiento de enfermedades de la próstata como la hipertrofia benigna, la prostatitis y el síndrome de dolor pélvico crónico. Las propiedades farmacológicas para estos padecimientos son las que tienen efectos anti androgénicas, anti estrogénicas, anti proliferativas, antioxidantes y antiinflamatorias (Moradi *et al.*, 2015).

La Agencia Europea de Medicamentos, menciona que la ortiga es usada como “un medicamento a base de hierbas tradicionales para el alivio de los síntomas del tracto urinario inferior relacionados con la HPB después de que un médico haya excluido enfermedades graves, basándose exclusivamente en un uso prolongado” (HMPC, 2012). El extracto de raíz de ortiga, tiene un efecto inhibitor de la enzima aromatasa del tejido prostático. Esta enzima convierte la testosterona en estrógeno y esta a su vez es la que se asocia con mayor frecuencia con la enfermedad de la próstata (Schöttner *et al.*, 1997). Del mismo modo, otras plantas fueron probadas en otro estudio que se realizó para evaluar los efectos de un compuesto fitoterapéutico (contiene cúrcuma, resveratrol, té verde y brotes de brócoli) sobre el tiempo de duplicación del antígeno prostático específico (PSA) en hombres con recurrencia bioquímica con una tasa moderada de

aumento del PSA, al final del estudio efectivamente aumentaron el PSA (Van Die *et al.*, 2018).

## **2.2. *Urtica urens*.**

Es una planta con un gran potencial medicinal, sus extractos se han utilizado para el tratamiento del eccema, digestión, dolor, anemia, artritis, reumatismo e inhibe los procesos inflamatorios causados por alergias estacionales (Flores *et al.*, 2018). Sólo se han identificado algunos componentes del principio activo, aunque el mecanismo de acción aún no está claro. El riesgo de eventos adversos durante el tratamiento con raíz de ortiga es muy bajo, al igual que su toxicidad (Chrubasik *et al.*, 2007). Los beneficios de la ortiga son variados, sin embargo, sigue siendo una planta subestimada.

### **2.2.1. Clasificación taxonómica**

Nombre científico:	<i>Urtica urens</i>
Reino:	Plantae
División:	Meganoliophyta
Clase:	Meganoliopsida
Orden:	Rosales
Familia:	Urticaeae
Género:	<i>Urtica</i>
Especie:	<i>Urtica urens L.</i>

Es una planta herbácea perenne, con tallos de hasta 1,5 metros de altura. Sus hojas, de color intensamente verde, ovales, opuestas, pecioladas, acorazonadas y con bordes muy dentados. Contiene abundante clorofila, y también taninos, ácidos orgánicos, vitamina C, provitamina A y sales minerales. Los pelillos urticantes contienen ácido fórmico, resina, acetilcolina, histamina y otras sustancias (Sallés y Renobales, 2001).

### **2.2.2. Composición química.**

La ortiga contiene lecitinas, polisacáridos, lignanos, esteroides, fenol propanos, ceramidas, ácidos grasos hidroxilados, 14-octanol, terpenos, taninos, cermidas, mono y oligosacáridos, aminoácidos, ácido salicílico y adenosinas (HMPC, 2011). Sus hojas son fuentes ricas en terpenoides, carotenoides y ácidos grasos, también contiene aminoácidos

esenciales, clorofila, vitaminas, taninos, carbohidratos, esteroides, polisacáridos, isolectinas y minerales; las partes aéreas son ricas en polifenoles y las raíces contienen ácido oleanol, esteroides y esterilglicósidos. Debido a la variedad de fitoquímicos y las proporciones que contienen, la UU muestra una actividad notable contra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas (Kregiel *et al.*, 2018). Las lectinas aisladas de las raíces son agentes inmunomoduladores que poseen efectos antivirales y fungistáticos. Los fitoesteroides, lignanos, polisacáridos y la lectina UU se consideran entre los principios activos, también se demostró que el extracto y una fracción de polisacárido ejercen actividad antiinflamatoria (Chrubasik *et al.*, 2007).

### **2.2.3. Usos en medicina**

Según la Agencia Europea de Medicinas, el Comité de medicamentos a base de plantas (HMPC) lo indica para el alivio de los síntomas del tracto urinario inferior relacionados con la hiperplasia prostática benigna (HMPC, 2012). Sus propiedades medicinales están relacionadas a sus efectos antiinflamatorios, antiasmáticos, astringentes, depurativos, galactogogos, diuréticos, nutritivos y estimulantes; las hojas en forma de extracto son utilizadas por su efecto antihemorrágico en casos de menorragia y epistaxis; las raíces en variados preparados HPB para afecciones prostáticas; las hojas para trastornos del tracto urinario y las afecciones reumáticas, las hojas frescas liofilizadas se utilizan como tratamiento de alergias (Esposito *et al.*, 2019).

### **2.3. Próstata**

La palabra próstata, deriva del griego antiguo prostátēs, que significa “lo que está delante” (también “protector” o “guardián”) o sea, lo que está delante del recto (Ortiz *et al.*, 2021). Es una de las glándulas accesorias en todos los machos en todas las especies de mamíferos, formada el segmento situado difusamente en la pared de la parte pélvica de la uretra (parte diseminada) y un segundo segmento ubicado exteriormente a la uretra (Cuerpo de la próstata), su función es la producir el fluido prostático que contribuye al volumen total de la eyaculación, este fluido activa a las células espermáticas (Köning *et al.*, 2011).

## 2.4. Hiperplasia Prostática Benigna (HPB)

La HPB es un estado de desequilibrio entre la muerte celular (apoptosis), la proliferación celular y adicionalmente alteraciones en los mecanismos moleculares encargados de regular el estado prostático normal (Kyprianou *et al.*, 1996). A lo largo de la vida de un macho, el desarrollo de la glándula prostática tiene 2 fases, la primera inicia en el nacimiento y sigue hasta alcanzar la adultez, donde la próstata llega al desarrollo adulto normal (Berry *et al.*, 1984). A la adultez del individuo ésta alcanza su tamaño adulto, la próstata detiene su crecimiento neto, y es cuando inicia la segunda fase, la de mantenimiento prostático, donde hay un recambio celular mantenido equilibrado con la tasa de apoptosis prostática, de modo que no hay crecimiento descontrolado ni involución de la glándula (Kyprianou *et al.*, 1996).

Histológicamente, el proceso de HPB se refiere a la proliferación excesiva del músculo liso y de las células epiteliales y estromales de la zona de transición prostática (Aire *et al.*, 2013). Un desequilibrio en estos 2 procesos daría paso a una relación mayor a 1 y como consecuencia el incremento de número de células, dando como resultado la HPB, que tiene un lento crecimiento que progresa con el tiempo (Berry *et al.*, 1984). El equilibrio del crecimiento de esta glándula es mantenido por andrógenos, por lo tanto, como una medida de tratamiento radicar es realizar la orquiectomía en un individuo con HPB, ésta conducirá la disminución de la proliferación celular, sumando a la apoptosis celular posterior de más del 70 %, producirá la involución prostática (Kyprianou y Isaacs, 1989). El epitelio prostático se compone de 3 tipos de células diferenciadas, células secretoras luminales, células basales y células neuroendocrinas, la privación de andrógenos conduce a una rápida apoptosis de aproximadamente el 90 % de las células luminales y un pequeño porcentaje de células basales, aunque se mantiene un número de células estable en el estado regresivo (Kyprianou y Isaacs, 1988).

En animales orquiectomizados se suprime la secreción normal de andrógenos testiculares, motivo por el que la orquiectomía es una forma de control de la HPB; sin embargo, un estudio demostró que hay células luminales raras que expresan Nkx3-1 en ausencia de andrógenos testiculares (células que expresan Nkx3-1 resistentes a la orquiectomía), son biopotenciales y pueden autorrenovarse *in vivo* (Wang *et al.*, 2012).



## **2.5. Hormonas**

### **2.5.1. Testosterona**

La testosterona es una hormona esteroide perteneciente a los andrógenos, presente en mamíferos, secretada por testículos, y en poca cantidad por las glándulas suprarrenales, su función principal radica en el desarrollo de los tejidos reproductivos masculinos, como testículos y próstata (Mbaka *et al.*, 2017). Es un mediador del crecimiento prostático fundamental, su localización es en células del estroma y en células epiteliales, en estos dos tipos celulares enlaza los receptores de andrógenos nucleares y las señales de la transcripción genética para la formación de determinados factores de crecimiento que son mitogénicos a las células del epitelio y del estroma (Gallardo *et al.*, 2013). Además, se ha documentado que las próstatas de ratas y ratones responden al tratamiento hormonal (Mahapokai *et al.*, 2000).

### **2.5.2. Estrógeno**

Hormona esteroide femenina, presente también en machos, muy relacionada en la etiología de la HPB, efecto mediado por la conversión local de estrógeno a andrógenos en el tejido prostático en lugar de un efecto directo del estrógeno en sí (Mbaka *et al.*, 2017).

## **2.6. Técnicas diagnósticas para HPB**

### **2.6.1. Ultrasonografía.**

Una de las medidas diagnósticas que se emplea con frecuencia es la ultrasonografía, debido a que su valiosa información brinda imágenes de la estructura interna, y nos ayuda a descartar algunos procesos o a incluir otros en el diagnóstico diferencial, práctica realizada en caninos y medicina humana (Nolazco, 2012).

En veterinaria se puede realizar ecografía transabdominal y transrectal, en la primera es necesario la vejiga llena para facilitar la medición, mientras que la segunda, brinda información más precisas debido a no tener interferencias de estructuras óseas como la pelvis, tampoco es necesario tener la vejiga llena, pero siempre es necesario realizar este proceso bajo anestesia (Thibaut *et al.*, 2009).

### **2.6.2. Biopsia por aspiración con aguja fina.**

La biopsia por aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido es un método de muestreo mínimamente invasivo (Thiemeyer *et al.*, 2019). Viene siendo utilizado en la clínica diaria en humanos para diagnóstico citológico (Powe *et al.*, 2004). Mientras se tenga la practica necesaria en veterinaria es un procedimiento sencillo, rápido de realizar y confiable para el diagnóstico (Nolazco, 2012).

### CAPÍTULO III

#### DISEÑO DE CONTRASTACIÓN DE LA HIPÓTESIS

##### 1. Localización del estudio:

- a. El trabajo experimental se desarrolló en la ciudad de Cajamarca, en la Facultad de Ciencia Veterinarias, en el laboratorio de Patología Clínica 2F - 107 de la Universidad Nacional de Cajamarca (SENAMHI, 2018).

Cajamarca presenta las siguientes características meteorológicas y demográficas:

• Superficie:	3 541 782 Km <sup>2</sup>
• Población:	1 529 755 hab
• Densidad:	43,7 hab/km <sup>2</sup>
• Altitud:	2750 msnm
• La Latitud de Cajamarca:	7.° 9' 8''
• La longitud de Cajamarca:	78.° 29' 29''
• Temperatura máxima promedio *:	22,1 °C
• Temperatura media anual*:	14,9 °C
• Temperatura mínima promedio *:	8,2 °C
• Precipitación pluvial anual*:	537 mm
• Humedad relativa media anual*:	64,5 %
• Humedad mínima promedio *:	36,7 %
• Humedad máxima promedio *:	87,7 %

- b. Las plantas de ortiga fueron recolectadas del centro Poblado Polloc, distrito de La Encañada, en la provincia de Cajamarca, en el Departamento de Cajamarca. Las raíces fueron enviadas al laboratorio de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de Trujillo, para realizar el proceso de elaboración del extracto etanólico liofilizado de la raíz de *Urtica urens*.

## **2. Población, muestra y unidad de análisis**

### **2.1. Población:**

Ratones machos del Instituto Nacional de Salud (INS).

### **2.2. Tamaño de muestra:**

El tamaño de muestra fue calculado mediante la fórmula de comparación de dos proporciones, utilizando la calculadora de Fistera (Pita *et al*, 2010), la cual nos indica que se trabajará con 6 ratones por grupo, trabajando con los siguientes datos:

Nivel de Confianza: 95 %

Poder estadístico: 90 %

P1: 100 %

P2: 20 %

Tamaño muestral (n) = 5

Proporción esperada de pérdidas: 15 %

Tamaño muestral ajustado a pérdidas: 6 ratones por grupo.

En total tenemos 4 grupos, siendo el total **24 ratones machos**.

Los que fueron adquiridos del Bioterio del Instituto Nacional de Salud (ubicado en Av. Defensores del Morro 2268, Chorrillos), de 30-40 g de peso y 3 meses de edad en promedio.

### **2.3. Muestra:**

Ratones adultos (*Mus musculus* variedad Swiss), los que serán tratados apropiadamente para evitarles en lo posible estrés o sufrimiento.

### **2.4. Unidad de análisis:**

Próstata de los ratones machos *Mus musculus* variedad Swiss.

### **2.5. Criterios de inclusión:**

Solo se trabajó con ratones machos adultos (3 meses de edad), con buen estado de salud.

### **3. Técnicas e instrumentos de recolección de datos**

- \* Los datos de las reacciones de los ratones post administración oral del EEL de la raíz de UU, fueron recolectados diariamente durante el tiempo de estudio (50 días), en hojas de trabajo detalladas por animal y se analizaron los datos obtenidos al finalizar el estudio.
- \* Al final de los 50 días de estudio farmacodinámico, a la próstata de cada ratón se le realizó un examen minucioso, fueron cuidadosamente extraídas, lavadas, secadas con papel tisú y pesadas. Posteriormente, fueron adecuadamente conservadas en formol bufferado al 10 % para ser enviadas a realizar cortes histológicos e identificar alteraciones patológicas no visibles macroscópicamente, analizando un corte transversal de cada próstata (Gasco *et al.*, 2007),.
- \* Interpretación del cálculo del índice prostático y el porcentaje de recuperación.
- \* Interpretación de los resultados obtenidos por histopatología.

### **4. Protocolo de eutanasia**

Al finalizar los 50 días de administración de raíz de UU, todos los ratones fueron sometidos a eutanasia humanitaria utilizando el método de sedación con isoflurano y seguido de dislocación cervical (Fuentes *et al.*, 2008), los cuerpos inertes fueron enterrados en la fosa de Patología Veterinaria que se encuentra en el Hospital Veterinario, a una profundidad de 45 -50 cm y cubiertos con cal y tierra.

### **5. Materiales**

#### **5.1. De laboratorio**

- \* Fiolas
- \* Matrices
- \* Mortero
- \* Equipo Liofilizador Labconco®
- \* Bomba de vacío GAST MODEL N° 0211-V45M- G218C.
- \* Balanza analítica
- \* Balanza triple brazo
- \* Refrigeradora

- \* Instrumental de disección
- \* Cámara fotográfica digital
- \* Estufa
- \* Rota vapor R-300®
- \* Ultracongeladora Thermo Scientific™

### **5.2. Material biológico:**

- \* Ratones *Mus musculus* variedad Swiss de 3 meses de edad
- \* Raíz de *Urtica uresn*

### **5.3. Soluciones:**

- \* Agua destilada
- \* Cloruro de sodio
- \* Formol 10%
- \* Alcohol yodado
- \* Alcohol etílico 96 %
- \* Violeta de genciana
- \* Carboximetilcelulosa
- \* Éter de petróleo
- \* Alcohol

### **5.4. Material quirúrgico:**

- \* Estuche de disección
- \* Jeringas de 1 ml, 3 ml, 5 ml, 10 ml y 20 ml
- \* Agujas hipodérmicas 21 x 1
- \* Gasa y guantes estériles

### **5.5. Medicamentos:**

- \* Enantato de testosterona 250 mg/ml
- \* Isoflurano

## 6. Protocolo del experimento

### 6.1. Preparación del producto vegetal

- \* Adquisición de la muestra vegetal (Figura 1-A, B y C)
- \* Una muestra vegetal que contenía raíz, tallo, hojas y flores, fue enviada al Herbario CPUN “Isidoro Sánchez Vega – UNC” del Departamento de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de Cajamarca. Tipificando la muestra vegetal como *Urtica urens*, conocida en el medio con el nombre común de ortiga o ishguín (Anexo1)
- \* Selección de las plantas, separación y limpieza de raíces (figura 1-D y E)



**Figura 1.** Adquisición de muestra vegetal (cosecha de ortiga)

**Leyenda:** A, B y C: cosecha de planta de ortiga en Polloc - Cajamarca, D: selección de raíces y E: lavado de la raíz.

### 6.3. Obtención del extracto etanólico de la raíz de *Urtica urens*

Se realizó siguiendo un protocolo establecido para la elaboración del extracto de la raíz de UU (Minchola *et al.*, 2018).

Las raíces de UU seleccionadas y envueltas en sobres de papel, fueron enviadas a la ciudad de Trujillo para la elaboración del extracto (Figura 2).

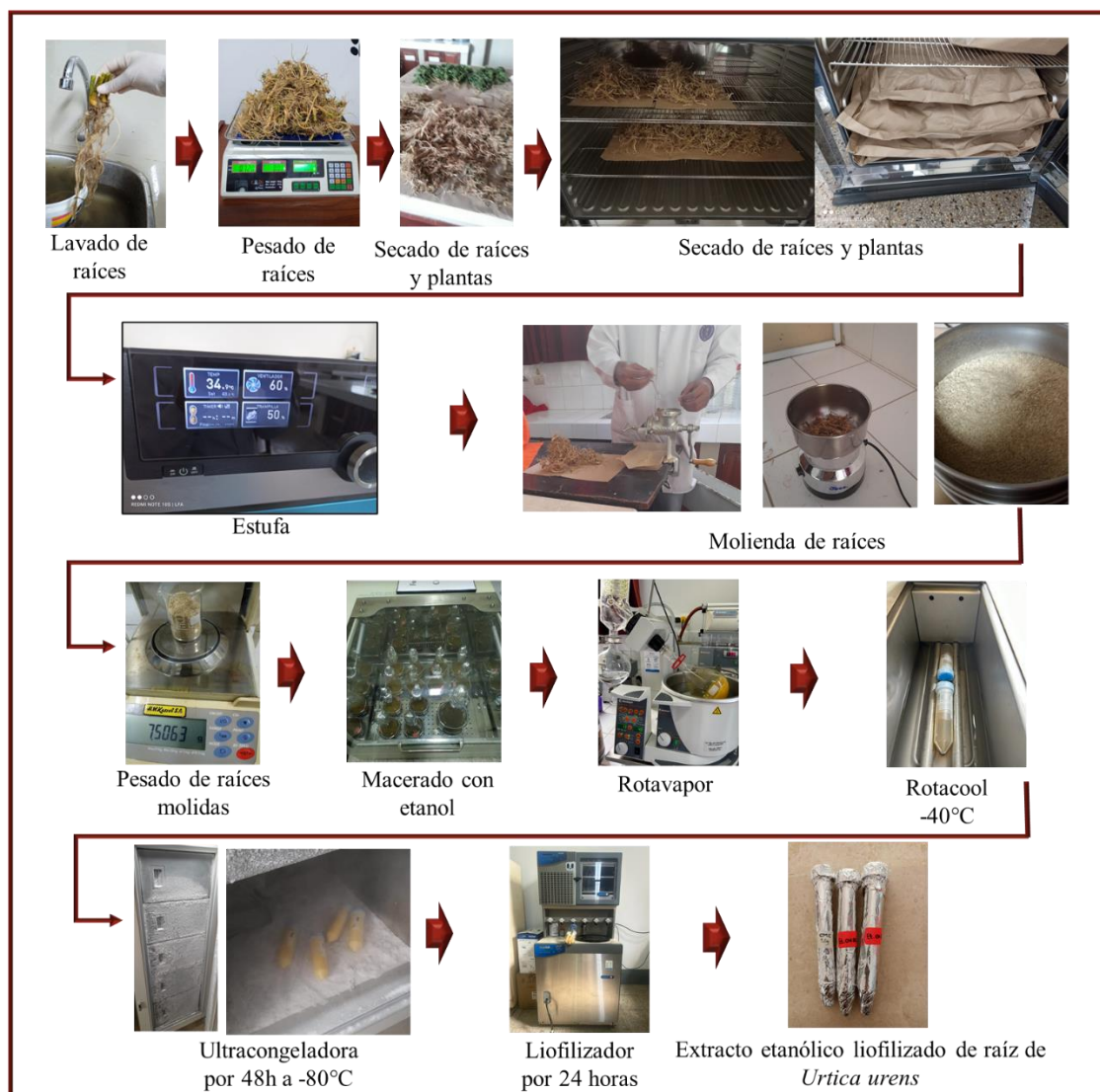
#### 6.3.1. Preparación del extracto etanólico de la raíz de UU

A la llegada de las raíces de *Urtica urens* al Laboratorio de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de Trujillo, se preparó el Extracto etanólico liofilizado (EEL). Se deshidrató la muestra vegetal con ayuda de una estufa y se procedió a moler manualmente las raíces de gran tamaño y con un molidor eléctrico las pequeñas. Se tomaron 100 g de muestra y se le añadió 1L de etanol 50°, fue llevado a maceración durante 24 horas con agitación constante utilizando un agitador horizontal a temperatura ambiente (Figura 2).

### 6.3.2. Acondicionamiento del Extracto etanólico de la raíz de Ortiga

El filtrado fue enviado a rotavapor para que se concentre. Luego pasó al Rotacool a una temperatura de  $-40^{\circ}\text{C}$ , seguido a la ultracongeladora por 48 horas a  $-80^{\circ}\text{C}$  y se finalizó en el liofilizador por 24 horas.

El producto obtenido fue conservado en tubos de polipropileno cónicos, envueltos con papel aluminio, conservados en refrigeración, hasta su uso.



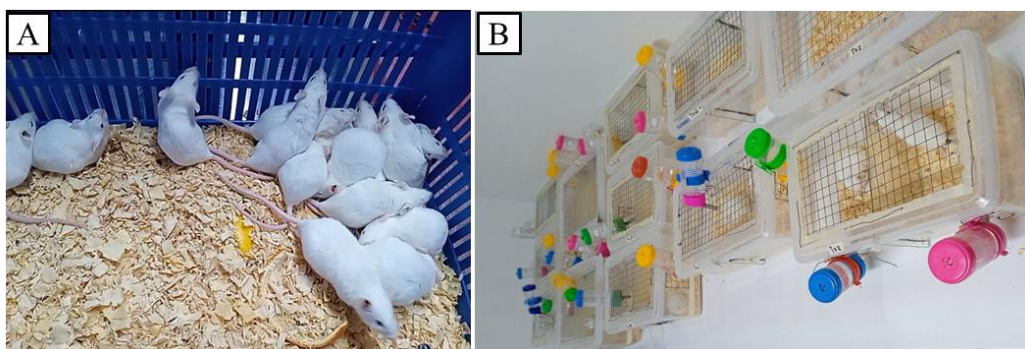
**Figura 2.** Flujograma de la preparación del extracto etanólico liofilizado de la raíz de *Urtica urens* (lavado, secado, triturado, molienda, macerado y liofilizado)

### 6.2. Diseño experimental:

A la llegada de los ratones (Figura 3-A), todos fueron acondicionados por 10 días en las nuevas instalaciones, para que se adapten al cambio de altura de la zona que provienen, a las jaulas individuales (Figura 3-B), a la voz de la manipuladora y al manejo, fueron



divididos aleatoriamente en 4 grupos, conformados por 6 ratones cada uno de la siguiente manera: Grupo Blanco, Grupo Control, Tratamiento I y Tratamiento II.



**Figura 3.** Llegada de ratones (A) y separación en jaulas individuales (B)

## 6.4. Estudio farmacodinámico

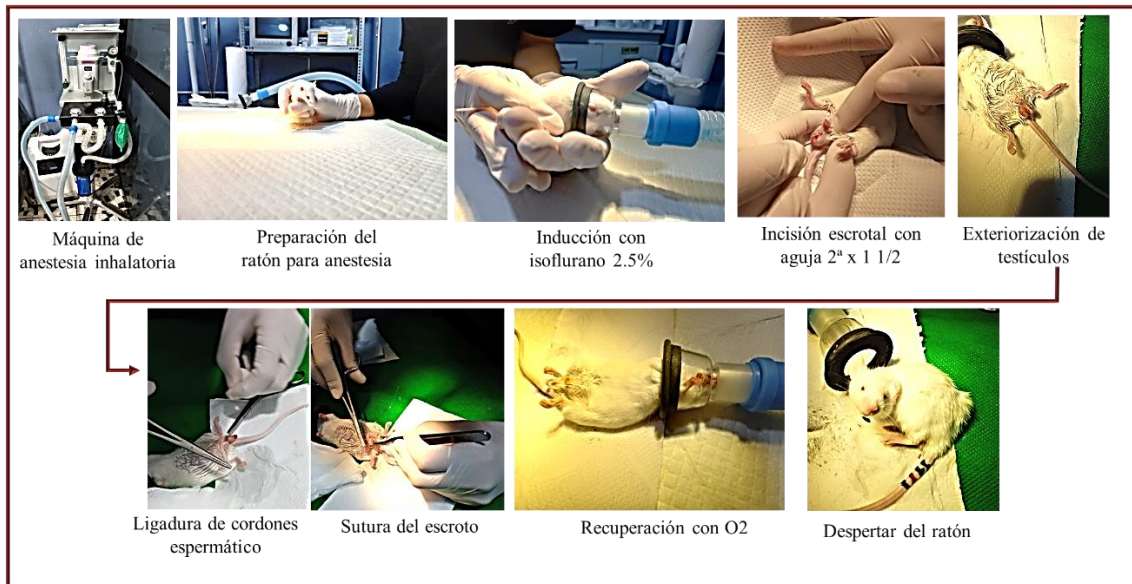
### 6.4.1. Inducción a la HPB

Finalizado el proceso de aclimatación todos los ratones se sometieron a proceso quirúrgico, siendo orquiectomizados el Grupo Control, Tratamiento I y II, mientras que en el Grupo Blanco se realizó todo el proceso, pero regresando los testículos al escroto y suturando, con la finalidad de que tengan el mismo manejo Grupo Blanco, Grupo Control, Tratamiento I y Tratamiento II (Figura 4), utilizando anestesia inhalatoria de isoflurano al 2.5 % de inducción y mantenimiento (Figura 5). Luego, se los mantuvo en observación 7 días tras la operación para asegurar su recuperación.

Es importante realizar la orquiectomía para asegurar que la testosterona endógena de los ratones no intervenga de manera particular en el proceso de inducción a HPB, de modo que se tenga un grado homogéneo de HPB y se pueda estudiar de mejor manera el tratamiento farmacodinámico de interés.

Blanco	Enteros	Sin Inducción a HPB
Control	orquiectomizados	Inducción a HPB
Tratamiento I		
Tratamiento II		

**Figura 4.** Procedimiento quirúrgico por grupo de trabajo



**Figura 5.** Flujograma del proceso de orquiectomía de los Grupos: Control, Tratamiento I y II – cirugía sin extracción de testículos al Grupo Blanco.

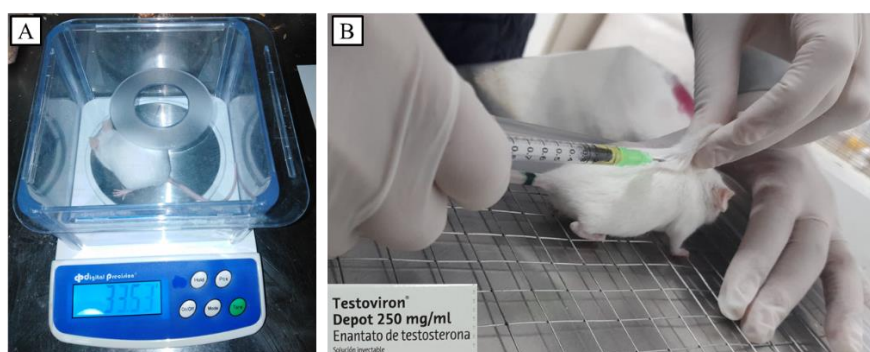
\* Preparación de solución de Enantato de testosterona (ET), para inducir a la HPB. Para poder realizar el cálculo de las dosis, con los pesos de los ratones, se realizó la dilución del ET en aceite de oliva. Se midió 0.1 ml de Enantato de testosterona 250 mg/kg (Testovirón Depot) y se aforó con aceite de oliva en una fiola de 10 ml. Esta solución fue almacenada en pomos ámbar cubiertos con papel aluminio debidamente rotulado, hasta su uso (Aire *et al.*, 2013).

\* La inducción de la HPB se realizó en todos los ratones orquiectomizados (Grupo Control, Tratamiento I y Tratamiento II), obteniendo el peso actual de los ratones (figura 6-A) y se realizó el cálculo individual de ET a dosis de 14 mg/kg por vía subcutáneas (SC) (Figura 6-B). Este proceso se realizó dos semanas antes del inicio de la administración del EEL de la raíz de UU, los días 1 y 7 (Figura 7).

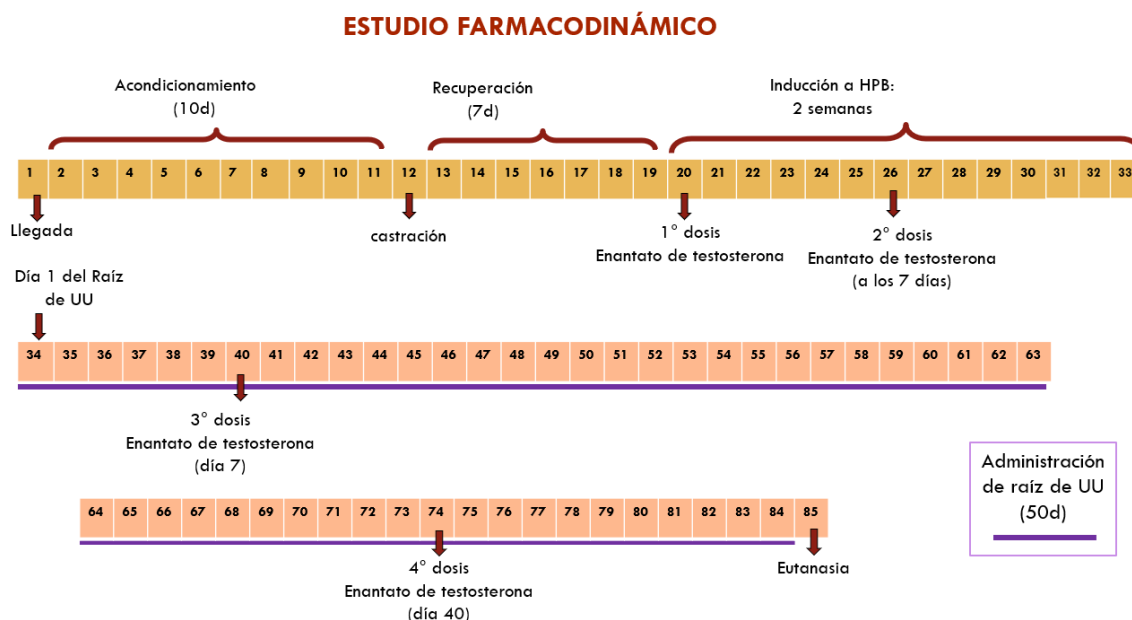
#### 6.4.2. Tratamiento con raíz de Ortiga y evolución de la HPB (durante 50 días):

Dejando pasar los días hasta finalizar la segunda semana, se dio inicio al tratamiento con el EEL de UU. Al Grupo Blanco solamente se les administró el vehículo (aceite de oliva) 0.3 ml SC, para que sean sometidos al mismo manejo que los demás grupos antes mencionados (Figura 6-B) (Dominguez y Arroyo, 2020).

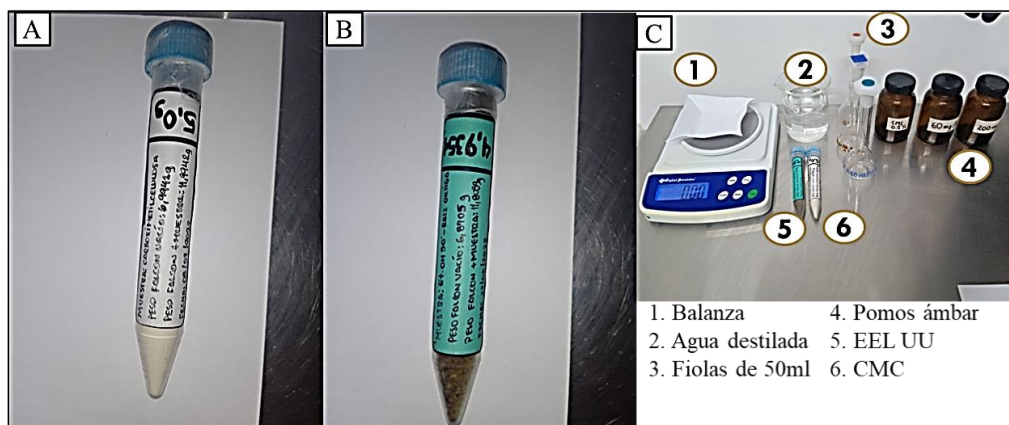
- \* Se calcularon las diluciones para el EEL de UU a dosis de 60 y 200 mg/kg (Anexo 2) y se almacenó cada dosis en pomos ámbar (Figura 8). A los grupos problema, se les administró el EEL de UU por vía oral (VO) desde el día 1 hasta el día 50 (Figura 10), mientras que al grupo Banco y Control, se les administró a su volumen correspondiente el vehículo de Carboximetilcelulosa al 0.5 % (CMC) (Figura 9) (Gallardo *et al.*, 2013).
- \* En este tiempo de administración del EEL de la raíz de UU y se les volvió a administrar ET los días que le correspondió a ser 7d y 40d a todos los ratones orquiectomizados y el aceite de oliva al grupo blanco (Figura 7).



**Figura 6.** Administración SC de Enantato de testosterona



**Figura 7.** Resumen del estudio farmacodinámico



**Figura 8.** Materiales necesarios para las diluciones a 60 y 200 mg/kg del EEL de UU.

A: carboximetilcelulosa (CMC), B: extracto etanólico liofilizado de raíz de *Urtica urens* (EEL de UU) y C: material de laboratorio.

Blanco	Aceite de oliva 0.3 ml SC 1d, 7d y 40d  Enantato de testosterona (14mg/kg PV SC día 1d, 7d y 40d) Sol. Carboximetilcelulosa 0.5% (10mg/kg VO día 1° - 50°)
Control	
Tratamiento I	
Tratamiento	

**Figura 9.** Tratamiento con raíz de UU y evolución de la HPB.



**Figura 10.** Administración VO del EEL de UU en un ratón.

## 7. Análisis post mortem

### 7.1. Análisis macroscópico

A la necropsia de las próstatas se evaluó el peso del ratón, así como es de las próstatas.

### 7.2. Índice prostático

Se calculó el índice prostático (IP) de los ratones de cada grupo, usando el peso de la próstata (PP) para poder tener una idea general del cambio de grupo a grupo.

$$IP = \left( \frac{\text{peso de la próstata}}{\text{Peso Vivo del ratón}} \right) \times 1000$$

### 7.3. Porcentaje de recuperación:

Se calculó el porcentaje de recuperación (PR), tomando como referencia al grupo control versus los grupos de cada tratamiento. El incremento inducido por Enantato de testosterona fue considerado del 100 % (Grupo Control) y los Tratamientos I y II se compararon con éste. De este modo tendremos:

A = % incremento del peso prostático inducido por testosterona = 100 %

B = % incremento del peso prostático en los grupos tratados

$$B = 100 - \left( \frac{\text{PP mg Grupo Tratamiento} * 100}{\text{PP Grupo Control}} \right)$$

$$PR = A - B$$

## 8. Análisis histológico

Análisis histológico de las próstatas de los ratones (Minchola *et al.*, 2018). Las muestras se colocaron en contenedores con formol al 10 %, posteriormente se realizaron los tacos de parafina, cortados en el micrótopo y teñidos con hematoxilina y eosina, dejándolos secar a medioambiente. Por último, se cubrieron y fijaron con la laminilla cubreobjetos, para seguir con la lectura e interpretación correspondiente de las estructuras.

## 9. Análisis de datos:

VARIABLES:

- \* Variable independiente: EEL de la raíz de *Urtica urens*
- \* Variable dependiente: Hiperplasia prostática benigna

Los resultados obtenidos fueron procesados mediante el empleo del programa SPSS versión 25, se reportaron tablas con estadísticas resumidas por grupos mostrando la media aritmética, desviación estándar y el intervalo de confianza en cada grupo.

El efecto del EEL de la raíz de UU sobre la HPB será analizado mediante ANOVA con un nivel de significancia de  $p < 0.05$  y para determinar si el efecto sobre la próstata es real se empleó la prueba de Tukey.

## CAPÍTULO IV

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 1.1. Efecto de la raíz de *Urtica urens* sobre la HPB

En el presente estudio experimental, se evaluó el efecto del EEL de la raíz de *Urtica urens* (UU) sobre la inducción de Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) en ratones *Mus musculus* variedad Swiss de 3 meses de edad (adultos), formando 4 grupos conformados por 6 ratones, grupo Blanco (sin manipulación farmacológica) Control (orquiectomizados e inducidos a HPB), Tratamiento I (orquiectomizados e inducidos, HPB y con 60 mg/kg de EEL de UU) y Tratamiento II (orquiectomizados e inducidos, HPB y con 200 mg/kg de EEL de UU).

**Tabla 1.** Efecto del EEL de raíz de UU sobre los parámetros prostáticos

GRUPO	PESO DE LOS ESPECÍMENES		PRÓSTATA (mg)	ÍNDICE PROSTÁTICO (g/gx1000)	% DE RECUPERACIÓN
	INICIO (g)	FINAL (g)			
<b>BLANCO</b>	39,87	45,26	14,13 ± 1,65	0,31 ± 0,06	—
<b>CONTROL</b>	35,32	49,54	31,33 ± 5,13	0,64 ± 0,12	—
<b>TRATAMIENTO I</b>	35,72	47,58	11,72 ± 4,46	0,24 ± 0,08	62,6 %
<b>TRATAMIENTO II</b>	37,09	50,78	23,43 ± 3,37	0,46 ± 0,09	25,2 %

Valor p en el ANOVA para:  
 Peso de inicio p=0,252  
 Peso final p=0,265  
 Peso próstata p<0,001  
 Índice prostático p<0,001

Para comprobar que existió una distribución homogénea en cuanto al peso vivo (PV) de los ratones, al establecer los grupos, se realizó una prueba de ANOVA, teniendo un valor  $p = 0,252$  (Anexo 3), obteniendo que no existió diferencia entre los PV de los ratones en los 4 grupos. De igual manera, se realizó una ANOVA con los PV al finalizar el estudio, obteniendo un valor  $p = 0.265$  (Anexo 4), indicando estadísticamente que no existe diferencia entre los PV de los individuos entre los grupos. Determinar las diferencias del PV entre grupos es interesante debido a que entre más hiperplasia se genere en próstata, los especímenes pueden llegar a perder peso, ya que entre más serios

son los síntomas, menos será el consumo de alimento (Mbaka *et al.*, 2017). En el trabajo se esperaba menor PV en los ratones del Grupo Control, sin embargo, en este estudio, no se evidenció esa figura sobre todo al comparar el grupo Blanco con el Control, evidenciando así, que el EEL de UU no tuvo influencia directa sobre el PV de los ratones.

Para inducir al proceso de HPB, se practicó la orquiectomía a los ratones en los grupos Control, Tratamiento I y Tratamiento II, con la finalidad de evitar que la testosterona endógena intervenga en el proceso de inducción a la HPB, después de la recuperación postquirúrgica, inició la inducción a HPB utilizando Enantato de testosterona (ET a 14 mg/kg vía SC) en 4 ocasiones, En un trabajo realizado en ratones, comprueban que la próstata de roedores responde positivamente a generar HPB con tratamiento hormonal, demostrado que tanto la capa de células epiteliales y el estroma lograron ser inducidos por el efecto de la testosterona (Li *et al.*, 2018). Debido a que el uso de Enantato o propionato de testosterona, producirá un aumento del epitelio cilíndrico glandular y consigo el incremento del tejido conjuntivo fibroso de la próstata (Gallardo *et al.*, 2013).

El proceso de HPB es generado, debido a la transformación de andrógenos, por la enzima aromatasa en estrógenos y en dihidrotestosterona (DHT) por acción de la 5  $\alpha$  - reductasa en el citoplasma de la célula, haciendo la aclaración, que tanto andrógenos como la testosterona propiamente dichos, no son los responsables de generar HPB pero sí éstos estuviesen considerablemente aumentados, mediante el mecanismo de la DHT que en el núcleo se une a los receptores de andrógenos y señala la transcripción del factor mitógeno de las células epiteliales y del estroma (Akbari *et al.*, 2022). Entre estos factores están los miembros del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), resaltando al FGF-7 (Factor de crecimiento de los queratinocitos) que es producido por células estroma, también está el factor de crecimiento de fibroblastos básico (FGF-b), que induce a la proliferación de fibroblastos, con un efecto secundario de producir otros factores de crecimientos que posteriormente estimularán la proliferación glandular (Minchola *et al.*, 2018)

El peso de la próstata de cada ratón fue evaluado por grupo mediante estadística descriptiva (Anexo 5), indicando que el peso prostático (PP) de los Grupos Blanco, Tratamiento I y Tratamiento II, son diferentes del PP del grupo Control. Al realizar ANOVA (Tabla 13) brindo un valor  $p < 0,001$ , indicando que esta diferencia de pesos es significativa. Como siguiente paso, para comprobar el efecto real sobre la diferencia de PP se realizó la Prueba comparaciones múltiples mediante la prueba de Tukey, indicando



que existe una diferencia estadística altamente significativa en el PP del Grupo Control con respecto a los Tratamientos I y II, con valores de  $p < 0,001$  y  $p = 0,007$  respectivamente, tal como se observa en el Anexo 6 (Tabla 14). Posteriormente, se realizó la prueba de Homogeneidad de los Pesos Prostáticos mediante la prueba de Tukey (Anexo 6, Tabla 15), indicando que hay una diferencia estadística del Grupo Control versus los Tratamientos I y II, mientras que el Grupo Blanco es estadísticamente igual al Tratamiento I.

El aumento de peso de la próstata suele ser considerado como una evidencia del desarrollo de la HPB y que, entre más hiperplasia se genere en próstata, los especímenes pueden llegar a perder peso (Mbaka *et al.*, 2017).

Con los datos de PV del ratón y el PP, se calcularon los parámetros prostáticos Tabla 1. Se calculó la media aritmética de los Índices Prostáticos (IP) en cada grupo (Anexo 7). El IP tiene como finalidad controlar las variaciones del peso del ratón con respecto al peso prostático (Minchola *et al.*, 2018). Al realizar ANOVA de los IP (Tabla 19) brindó un valor de  $p < 0,001$ , indicando que hay diferencia estadística altamente significativa entre los 4 grupos. Como paso siguiente, con los IP se realizó la prueba comparaciones múltiples mediante la prueba de Tukey (Tabla 20), indicando que existe una diferencia estadística altamente significativa en el IP del Grupo Control con respecto al Grupo Blanco ( $p < 0,001$ ), del Control con el Tratamiento I y II, con valores de  $p < 0,001$  y  $p = 0,013$  respectivamente. Finalmente, se realizó la prueba de Homogeneidad de los índices prostáticos mediante la prueba de Tukey (Tabla 21), en otras palabras, los ratones del grupo Control, presentaron un IP mayor, debido a la presentación de la HPB inducida  $0,64 \pm 0,12$ , el Grupo Blanco y Tratamiento I son homogéneos estadísticamente ( $IP = 0,31 \pm 0,06$  y  $0,24 \pm 0,08$  respectivamente), y se muestran diferencias entre los IP del Grupo Control con los Tratamientos I y Tratamiento II ( $IP = 0,46 \pm 0,09$ ).

## **1.2. Hallazgos histopatológicos**

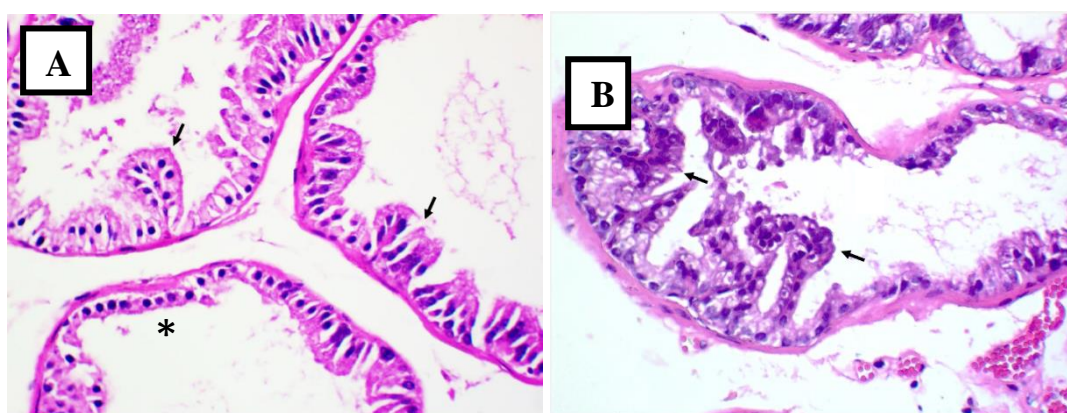
### **1.2.1. Próstata de grupo Blanco**

**Diagnóstico histológico:** Hiperplasia prostática benigna.

Se observa aumento en las células epiteliales, que reducen levemente el lumen de las glándulas alveolares ( $\rightarrow$ ) (Figura 18-A), se pueden observar la línea de células epiteliales sin alteración (\*), con el tipo de tejido cilíndrico simple secretor. El estroma, con

característica de ser fibromuscular, se encuentra conservado. Mientras, que en algunas áreas se observó aumento del epitelio alveolar (Figura 18-B).

En los ratones de este grupo, se puede ver que a pesar de que no han sido inducidos a HPB, por su misma condición adulta, se puede decir que su testosterona endógena, podría haber generado un aumento en el epitelio alveolar como se observa en Figura 11.B, un incremento de las proyecciones papilares hacia la luz glandular, si bien es leve, podemos evidenciarla en la histología. A diferencia que en el Grupo Blanco, demostró una ramificación simple en las glándulas túbulo alveolares, con ramificaciones simples (Minchola *et al.*, 2018)

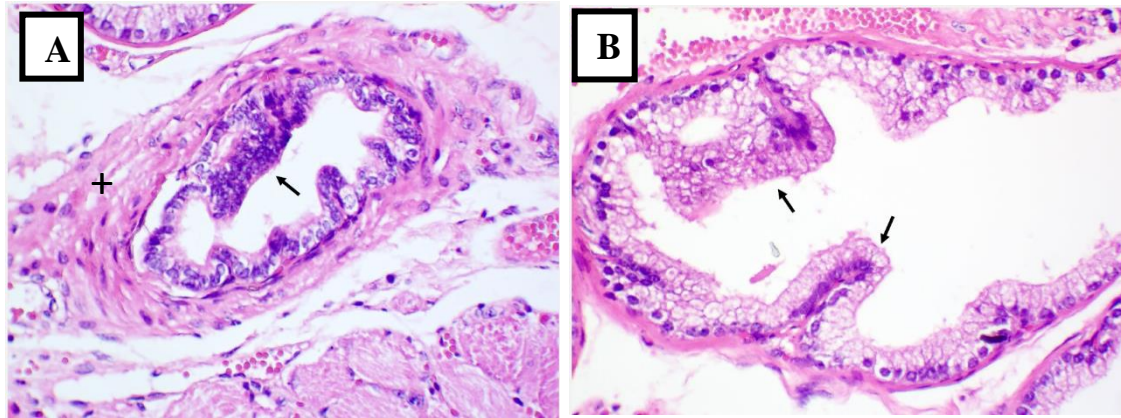


**Figura 11.** Microfotografía de próstata de ratón Grupo Blanco (H & E x 40X).

Células epiteliales de las glándulas alveolares (→), células epiteliales sin alteración (\*).

### 1.2.2. Próstata de grupo Control

**Diagnóstico histológico:** Hiperplasia prostática benigna, evidenciada por el aumento conjunto del tejido estromal de tipo fibromuscular (Figura 12-A) y en las células epiteliales, glándulas túbulo alveolares de la próstata y de igual manera un aumento en el estroma. Teniendo la formación de plegamientos en los bordes de las glándulas (Figura 12, A y B).



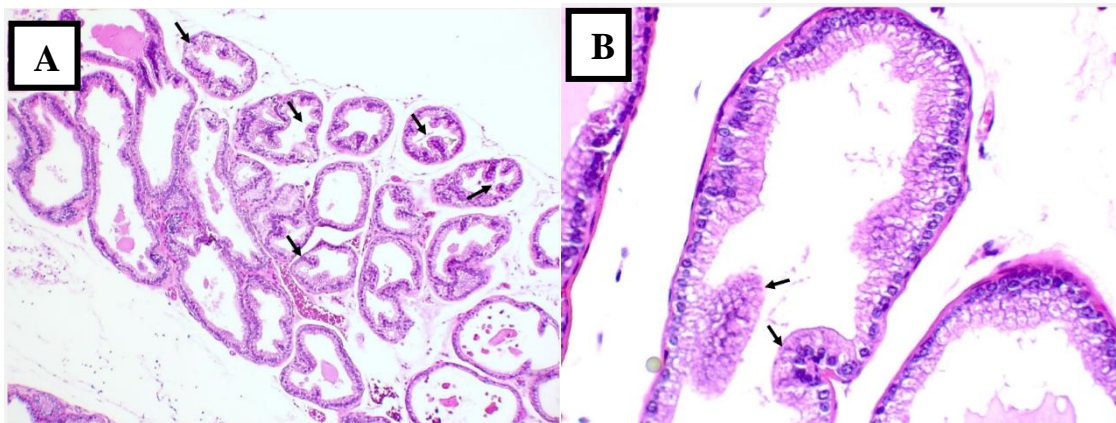
**Figura 12.** Microfotografía de próstata de ratón Grupo Control con Hematoxilina & Eosina x 40X (H & E x 40X).

Estroma (+), aumento en el número de células epiteliales (→).

### 1.2.3. Próstata de grupo Tratamiento I

**Diagnóstico histológico:** Hiperplasia prostática benigna.

Las células de las glándulas alveolares aumentadas en algunas porciones, se observa una leve disminución en la luz de las glándulas túbulo alveolares.



**Figura 13.** Microfotografía de próstata de ratón Grupo Tratamiento I 60mg/kg de EEL de UU (H & E, A x 10X y B x 40X).

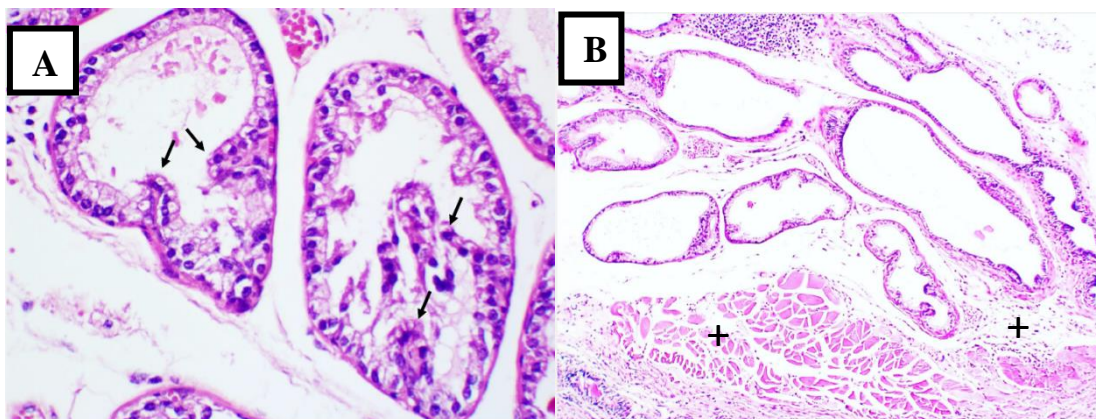
Células epiteliales de las glándulas alveolares (→)

Se puede evidenciar la presencia de una HPB, pero esta se encontraría en un estado de regresión debido al efecto del EEL de la raíz de UU, debido a que la disminución de la luz de las glándulas túbulo alveolares es menor que en el grupo control con una HPB más evidente.

#### 1.2.4. Próstata de grupo Tratamiento II

**Diagnóstico histológico:** Hiperplasia prostática benigna.

Incremento del número de las células epiteliales que disminuyen la luz de la glándula alveolar prostática (Figura 22-A) y evidente aumento del estroma fibromuscular (Figura 18-B)



**Figura 14.** Microfotografía de próstata de ratón Grupo Tratamiento II 200mg/kg de EEL de UU (H & E, A x 40X y B x 10X).

Estroma (+), aumento en el número de células epiteliales (→).

Los valores no paramétricos de la interpretación de los resultados histopatológicos se evaluaron mediante el estadístico de Kruskal-Wallis (Anexo 8, Tabla 22) indicando que a nivel de estroma no existe una diferencia significativa entre los grupos ( $p = 0,071$ ), en cuanto a células epiteliales se evidencia una diferencia estadísticamente entre los grupos ( $p = 0,024$ ) y a nivel del Infiltrado Inflamatorio ( $p = 0,465$ ) indica que no hay diferencia estadística. Finalmente, mediante la evaluación de Comparaciones de Games- Howell (Tabla 23), indica que existe estadísticamente una diferencia significativa en el tejido estromal, entre el Grupo Blanco y el Control ( $p = 0.016$ ).

En la Tabla 1 se puede apreciar la media de los pesos prostáticos (PP) en mg, y al realizar las pruebas estadísticas (Anexo 5), el ANOVA reveló diferencia de PP entre grupos, obteniendo un valor de  $p < 0,001$ . La Prueba de Tukey se realizó para comparar el efecto del ELL de UU sobre las próstatas, revelando similitud estadística entre el Grupo Blanco y Tratamiento I ( $p = 0,678$ ), esto podría explicarse por qué en el Grupo Blanco también se evidenció un leve grado de HPB espontanea efecto que podría deberse al hecho de que poseen testículos, como se observa en la figura 11 A y B, generando

similitud al efecto de regresión de la HPB del Tratamiento I (Figura 13). Por otro lado, vienen a ser diferentes las medias de los PP en el Grupo Control y el Grupo Blanco ( $p < 0,001$ ), corroborando este dato mediante los resultados histopatológicos en los que se evidencia el aumento del estroma, así como las células epiteliales, correspondiente a HPB (Figura 14), lo cual se refleja con el aumento de PP. También serían diferentes las medias de los PP en el Grupo Control con el Tratamiento I ( $p < 0,001$ ). Por último, también se determinó la diferencia estadística entre los PP del Grupo Control y el Tratamiento II, obteniendo un valor  $p = 0,007$ , valor que va acorde con los resultados de histopatología, debido al aumento relativo del estroma y células epiteliales (Figura 14) en comparación con el Grupo Control. Al igual que refiere Gallardo, en la HPB se consigue aumento del epitelio cilíndrico glandular, así como un aumento en el tejido conjuntivo fibroso de la próstata (Gallardo *et al.*, 2013).

Un estudio utilizó raíz de ortiga (50 mg/kg) en ratas, disminuyó el número de pliegues y la altura del epitelio alveolar, sumando el efecto de que las células secretoras se alteraron de cuboidales a escamosas, lo que indicó la disminución de la actividad secretora. Evidenciando así que el extracto de raíz de ortiga puede ser efectivo para la BPH debido a su efecto inhibitorio sobre la enzima aromatasa (Moradi *et al.*, 2015). Se puede atribuir este efecto benéfico ante la HPB, debido a los compuestos biológicamente activos que posee la ortiga, como lignanos, esteroides, flavonoides, polisacáridos, lectinas y ácidos grasos (Schöttner *et al.*, 1997).

La globulina fijadora de hormonas sexuales humanas (SHBG) es formada en el hígado, tiene gran afinidad por andrógenos y testosterona, cumple su papel en la interacción de estas hormonas en su tejido diana y tiene participación en el desarrollo de HPB. Se ha demostrado que lignanos presentes en la raíz de UU, interaccionan con la SHBG, desplazando el lugar de acople con su receptor, también pueden inhibir la unión con el factor de crecimiento epidérmico (EGF) a su receptor, inhibir la enzima aromatasa (Schöttner *et al.*, 1997), de este modo cumplir su efecto protector en HPB.

En el Porcentaje de Recuperación, se puede corroborar que estadística e histopatológicamente, se determinó que existió una mejor recuperación a la dosis de 60 mg/kg de PV del EEL de UU, con un valor de 62,6 %, mientras que Tratamiento II, solo presenta el 25,2 %. Si bien al realizar los análisis estadísticos, la diferencia histopatológica resaltante entre los grupos es a nivel del incremento del estroma y de células epiteliales (Anexo 8), teniendo una diferencia estadística ( $p = 0,016$ ) entre los

Grupos Blanco y Control, asumiendo que esa diferencia se debe a la inducción de la HPB en los ratones del Grupo Control.

Por tanto, podemos decir que en el actual trabajo se logró evidenciar un efecto positivo, de tipo preventivo del EEL de la raíz de UU ante la HPB, en pacientes que estén dentro de la edad de riesgo, como menciona la literatura de modo que sus efectos inhibitorios en sus diferentes niveles prevengan la aparición de la HPB acompañada de la sintomatología tan desagradable en los pacientes que la padecen.

## CONCLUSIONES

- El Extracto Etanólico Liofilizado (EEL) de la raíz de *Urtica Urens* es beneficioso a dosis de 60mg/kg PV, por lo cual, recomendamos esta dosis como efecto preventivo en la hiperplasia prostática benigna (HPB) inducida en ratones *Mus musculus* variedad Swiss.
- La dosis de 60 mg/kg del EEL de la raíz de UU mostró tener mejor porcentaje de recuperación (62,6 %) en comparación a la dosis de 200 mg/kg del EEL de la raíz de UU (25,2 %).
- Los cambios histopatológicos en la próstata de los ratones, en los diferentes grupos fueron a nivel de estroma y células epiteliales.

## RECOMENDACIONES

- Realizar un estudio fitoquímico, para poder determinar las componentes de la *Urtica Urens*.
- Realizar estudios de toxicidad con el EEL de la raíz de UU.
- Probar dosis cercanas a los 60 mg/kg para poder determinar la dosis terapéutica para el efecto protector sobre la HPB.



## LISTA DE REFERENCIAS

Aire, G., Jesús, G., Charaja, R., De la Cruz, H., Guillermo, B., Gutarra, M., Hiamaní, P., Nicho, M., Ochoa, M. y Pari, R. (2013) "Efecto de *Tropaeolum tuberosum* frente a la hiperplasia prostática benigna inducida en ratas holtzman", *CIMEL Ciencia e Investigación Médica Estudiantil Latinoamericana*, 18(1), pp. 1-13. doi:10.23961/cimel.2013.181.387.

Akbari, F., Azadbakht, M., Gaurav, A., Azimi, F., Mahdizadeh, Z., Vahedi, L., Nejad, A., *et al.* (2022), "Evaluation of the Therapeutic Effect of the Traditional Herbal Medicine Atrifil and Oshagh Gum on Testosterone-Induced Benign Prostatic Hyperplasia in Wistar Rats", doi: 10.1155/2022/5742431.

Angrimani, D. S. R., Brito, M. M., Rui, B. R., Nichi, M. y Vannucchi, C. I. (2020) "Reproductive and endocrinological effects of Benign Prostatic Hyperplasia and finasteride therapy in dogs", *Scientific Reports*. Nature Publishing Group UK, 10(1), pp. 1-9. doi:10.1038/s41598-020-71691-7.

Berry, S. J., Coffey, D. S., Walsh, P. C. y Ewing, L. L. (1984) "The development of human benign prostatic hyperplasia with age", *Journal of Urology*. The American Urological Association Education and Research, Inc., 132(3), pp. 474-479. doi:10.1016/S0022-5347(17)49698-4.

Chrubasik, J. E., Roufogalis, B. D., Wagner, H. y Chrubasik, S. (2007) "A comprehensive review on the stinging nettle effect and efficacy profiles. Part II: *Urticae radix*", *Phytomedicine*, 14(7-8), pp. 568-579. doi:10.1016/j.phymed.2007.03.014.

Cicero, A., Allkanjari, O., Vitalone, A., Busetto, G., Cai, T., Larganà, G., Russo, G., Magri, V., Perletti, G., della Cuna, Francesco Robustelli Della Cunna, F., Russo, G., Stamatiou, K. y Trinchieri, A. (2019) "Nutraceutical treatment and prevention of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer", *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*, 91(3), pp. 139-152. doi:10.4081/aiua.2019.3.139.

Cunha, G. R., Donjacour, A. A., Cooke, P. S., Mee, S., Bigsby, R. M., Higgins, S. J. y Sugimura, Y. (1987) "The endocrinology and developmental biology of the prostate", *Endocrine Reviews*, 8(3), pp. 338-362. doi:10.1210/edrv-8-3-338.

Van Die, D., Pirotta, M. y Williams, S. (2018) "A placebo-controlled double-blinded randomized pilot study of combination phytotherapy in biochemically recurrent prostate cancer", *Prostate*, 77(7), pp. 765-775. doi:10.1002/pros.23317.A.

Dominguez, R. y Arroyo, L. (2020) *Efecto beneficioso del extracto metanólico de Gynerium sagittatum (caña brava) en la hiperplasia prostática benigna inducida por testosterona en ratas en comparación con finasteride*. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Disponible en: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/11662>.

Esposito, S., Bianco, A., Russo, R., Maro, A. Di, Isernia, C. y Pedone, P. V. (2019) "Therapeutic Perspectives of Molecules from *Urtica dioica* Extracts for Cancer Treatment", *Molecules*, 24(15), p. 23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6695697/>.

Flores, M., Rosas, N., Moreno, D., Vallejo, V., Reyes, J., Domínguez, F. y Santos, G. (2018) "Taraxacum officinale and *Urtica dioica* extracts inhibit dengue virus serotype 2 replication in vitro", *Complementary and Alternative Medicine*. BMC Complementary and Alternative Medicine, 18, pp. 1-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5857124/>.

Fuentes, F., Mendoza, R., Rosales, A. y Cisneros, R. (2008) "Guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio: ratón". Lima, pp. 2-54. Disponible en: [http://bvs.minsa.gob.pe/local/INS/962\\_INS68.pdf](http://bvs.minsa.gob.pe/local/INS/962_INS68.pdf).

Gallardo, R., José, S. y Campos, J. (2013) "Androgenic prostatic hyperplasia model is powered by estrogens?", *Revista Farmaciencia Diciembre*, 1(2), pp. 93-98. Disponible en: <http://revistas.unitru.edu.pe/index.php/farmabioq/article/view/466>.

Gasco, M., Villegas, L., Yucra, S., Rubio, J. y Gonzales, G. F. (2007) "Dose-response effect of Red Maca (*Lepidium meyenii*) on benign prostatic hyperplasia induced by testosterone enanthate", *Phytomedicine*, 14(7-8), pp. 460-464. doi:10.1016/j.phymed.2006.12.003.

Guerra, Y. P., Cuevas, V. M., Yera, A. O. y Ferreiro, R. M. (2011) "Tratamiento farmacológico en la hiperplasia prostática benigna", *Revista Cubana de Farmacia*, 45(1), pp. 109-126.

HMPC. (2011, September 13). *Assessment report on Urtica dioica L.* Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/urticae-radix#key-facts-section>

HMPC. (2012, September 24). *Community herbal monograph on Urtica dioica L., Urtica urens L., their hybrids or their mixtures, radix.* Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

Howe, L. (2015) "Current perspectives on the optimal age to spay/castrate dogs and cats", *Veterinary Medicine: Research and Reports*, p. 171. doi:10.2147/vmrr.s53264.

Hryb, D. J., Khan, M. S., Romas, N. A. y Rosner, W. (1995) "The effect of extracts of the roots of the stinging nettle (*Urtica dioica*) on the interaction of SHBG with its receptor on human prostatic membranes", *Planta Médica*, 61(1), pp. 31-32. doi:10.1055/s-2006-957993.

Köning, H. E., Liebich, H. G. y Cervený, C. (2011) "KONIG. T - II (10. ORGANOS GENITALES MASCULINOS)..pdf", en Médica Panamericana, T. I. (ed.) *Anatomía de los Animales Domésticos*. Segunda ed., pp. 119-134.

Kregiel, D., Pawlikowska, E. y Antolak, H. (2018) "Urtica spp.: Ordinary plants with extraordinary properties", *Molecules*, 23(7), pp. 1-21. doi:10.3390/molecules23071664.

Kyprianou, N. y Isaacs, J. T. (1988) "Activation of programmed cell death in the rat ventral prostate after castration\*", *Endocrinology*, 122(2), pp. 552-562. doi:10.1210/endo-122-2-552.

Kyprianou, N. y Isaacs, J. T. (1989) "Expression of transforming growth factor- $\beta$  in the rat ventral prostate during castration-induced programmed cell death", *Molecular Endocrinology*, 3(10), pp. 1515-1522. doi:10.1210/mend-3-10-1515.

Kyprianou, N., Tu, H. y Jacobs, S. (1996) "Apoptotic versus proliferative activities in human benign prostatic hyperplasia", *Human Pathology*, 27(7), pp. 668-675. doi:10.1016/S0046-8177(96)90396-2.

Li, J., Tian, Y., Guo, S., Gu, H., Yuan, Q. and Xie, X. (2018), "Testosterone-induced benign prostatic hyperplasia rat and dog as facile models to assess drugs targeting lower urinary tract symptoms", doi: 10.1371/journal. Pone.0191469.

Mahapokai, W., van Sluijs, F. y Schalken, J. (2000). *Modelos para el estudio de la hiperplasia prostática benigna. Cáncer de próstata y enfermedades prostáticas*, 3(1), 28–33. doi:10.1038/sj.pcan.4500391

Minchola, A., Sánchez, D. y Campos, J. (2018) *Efecto del extracto hidroetanólico de las semillas de Coffea arabica L. (café) sobre la inducción de hiperplasia benigna prostática en Mus musculus var. swiss, Universidad Nacional de Trujillo*. Universidad Nacional de Trujillo.

Mbaka, G., Ogonnia, S., Sulaiman, A. and Osiagwu, D. (2017), *Histomorphological Effects of the Oil Extract of Sphenocentrum Jollyanum Seed on Benign Prostatic Hyperplasia Induced by Exogenous Testosterone and Estradiol in Adult Wistar Rats*, *AJP*, Vol. 9, Irán.

Moll, F. y Oelke, M. (2020) "The Alken stages—a German-French affair", *Urologe*, 59(10), pp. 1208-1216. doi:10.1007/s00120-020-01173-1.

Moradi, H., Majd, N., Esmailzadeh, S., Reza, S. y Tabatabaei, F. (2015) "The histological and histometrical effects of *Urtica dioica* extract on rat 's prostate hyperplasia", *Veterinary Research Forum*, 6(1), pp. 23-29. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4405682/>.

Nolazco, S. (2012) *Frecuencia y hallazgos de alteraciones prostáticas mediante Ultrasonografía y Citología por aspiración guiada ecográficamente en caninos*, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Ortiz, C., Heredia, A. and Ortiz, C. (2021), "The normal histology of the prostate with some clinical implications", *Patología*, pp. 15–26, doi: 10.24245/patrl.

Peña, N., Chavera C., A., Cahua U., y Perales, C. (2013) "Alteraciones Prostáticas En Caninos Determinadas Mediante Ultrasonografía Y Citología Por Aspiración Eco-Guiada", *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, 24(2), pp. 207-216. doi:10.15381/rivep.v24i2.2502.

Pinheiro, D., Machado, J., Viegas, C., Baptista, C., Bastos, E., Magalhães, J., Pires, M. A., Cardoso, L. y Martins-Bessa, A. (2017) "Evaluation of biomarker canine-prostate specific arginine esterase (CPSE) for the diagnosis of benign prostatic hyperplasia", *BMC veterinary research*. BMC Veterinary Research, 13(1), p. 76. doi:10.1186/s12917-017-0996-5.

Powe, J., Canfield, P. y Martin, P. (2004) "Evaluation of the cytologic diagnosis of canine prostatic disorders", *Veterinary Clinical Pathology*. Australia, 33(3), pp. 150-154. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15334350/>.

Sallés, J. y Renobales, G. (2001) *Plantas de interés farmacéutico, URTICACEAE*. Disponible en: <https://www.ehu.eus/documents/1686888/3913390/16.+Urtica+dioica.pdf>.

Schöttner, M., Ganßer, D. y Spitteller, G. (1997) "Lignans from the roots of *Urtica dioica* and their metabolites bind to human sex hormone binding globulin (SHBG)", *Planta Medica*, 63(6), pp. 529-532. doi:10.1055/s-2006-957756.

SENAMHI (2018) *Datos Meteorológicos e Hidrológicos de Cajamarca-Map A*. Weberbauer. Cajamarca. Disponible en: <https://www.senamhi.gob.pe/>.

Thibaut, J., Santander, J. y Mieres, M. (2009) " Comparative study of the canine prostate using transrectal and transabdominal ultrasonographic techniques", *Archivos de medicina veterinaria*, 41(1), pp. 61-66. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0301-732X2009000100008](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0301-732X2009000100008).

Thiemeyer, H., Taher, L., Schille, J., Harder, L., Hungerbuehler, S., Mischke, R., Hewicker-Trautwein, M., Kiełbowicz, Z., Brenig, B., Schütz, E., Beck, J., Murua Escobar, H. y Nolte, I. (2019) "Suitability of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for transcriptome sequencing of the canine prostate", *Scientific Reports*, 9(1), pp. 1-14. doi:10.1038/s41598-019-49271-1.

Wang, X., Kruithof, M., Economides, K., Walker, D., Yu, H., Halili, V., Hu, Y.-P., Price, D., Abate-Shen, C. y Shen, M. (2012) "A luminal epithelial stem cell that is a cell of origin for prostate cancer", *Nature*, 5(3), pp. 136-143. doi:10.1038/nature08361.A.

# **ANEXOS**

## ANEXO 1: Tipificación botánica



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS  
ÁREA DE BOTÁNICA  
HERBARIO CPUN "ISIDORO SÁNCHEZ VEGA-UNC"  
herbariocpuniv@gmail.com



Universidad  
Nacional de  
Cajamarca  
"Norte de la Universidad Peruana"

### CONSTANCIA

El que suscribe:

Director del Herbario CPUN "Isidoro Sánchez Vega-UNC", de la Universidad Nacional de Cajamarca, hace constar, que, de parte de Jéssica del Pilar Barrantes Navarro, Médico Veterinario y doctorando de la Escuela de Posgrado de la **Universidad Nacional de Cajamarca en la Especialidad de Ciencias, Mención en Ciencias Veterinarias**; ha recibido una muestra botánica, la misma que fue identificada y ubicada taxonómicamente, en esta dependencia, como:

CATEGORÍA TAXONÓMICA	MUESTRA
Reino	Plantae
División	Magnoliophyta
Clase:	Magnoliopsida
Orden:	Rosales
Familia:	Urticeae
Género:	Urtica
Especie:	<i>Urtica urens</i> L.
Sinonimia:	<i>Urtica párvula</i> Blume, <i>U. intermedia</i> Formanek, <i>U. ovalifolia</i> Stoker, <i>U. verticillata</i> Vahl y otros.

La especie es conocida como "ortiga", e "ishguín"; fue colectada en el cercado del centro poblado de Polloc, distrito de La Encañada, provincia de Cajamarca y departamento de Cajamarca a 2,966 msnm, en las coordenadas UTM siguientes: E: 795586.25m N: 9212521.72m.

Se expide la presente, a solicitud de la parte interesada, para los fines que estime conveniente.

Cajamarca, 22 de febrero de 2022

  
  
M.Sc. Gustavo IBERICO VELA  
DIRECTOR

Av. Atahualpa 1050 Ciudad Universitaria. Edificio 1D-204 - Cajamarca



## **ANEXO 2: Cálculo de dosis del Extracto etanólico liofilizado de la raíz de *Urtica urens***

Los cálculos y las dosis se calcularon semanalmente durante las 8 semanas, puesto que los datos tenían que ser modificados por la ganancia de peso vivo de cada ratón en el transcurso de cada semana. Para iniciar se debe tener el promedio de peso por grupo; en este caso, 33 g, 32 g y 32 g para las dosis de 60 mg./kg y 200 mg/kg, respectivamente. Los cálculos se realizaron con 8 ratones, ya que se consideró un par extra, por si en medio del trabajo se pierde alguna unidad experimental.

### 2.1. Cantidad de liofilizado por dosis

- 60 mg/kg.

$$\begin{array}{r} 60,00 \text{ mg.} \text{ ----- } 1\ 000 \text{ g.} \\ 1,39 \text{ mg.} \text{ ----- } 39,88 \text{ g.} \end{array}$$

$$2,39 \text{ mg/ratón} \times 8 \text{ ratones} \times 50 \text{ días} = 957,09 \text{ mg.} \rightarrow 0,96 \text{ g.}$$

- 200 mg/kg.

$$\begin{array}{r} 200,00 \text{ mg.} \text{ ----- } 1\ 000 \text{ g.} \\ 8,67 \text{ mg.} \text{ ----- } 43,33 \text{ g.} \end{array}$$

$$8,67 \text{ mg/ratón} \times 8 \text{ ratones} \times 50 \text{ días} = 3\ 466,6 \text{ mg.} \rightarrow 3,47 \text{ g.}$$

$$\text{Cantidad total de liofilizado} = (0,96 + 3,47) \text{ g.} = 4,42 \text{ g.} \rightarrow 5 \text{ g.}$$

### 2.2. Carboximetilcelulosa al 0.5 %

Se pesaron 500 mg de CMC y se diluyó en 100 mL de agua destilada, con ayuda de una paleta, hasta que la CMC se disuelva por completo y se forme la suspensión adecuada.

### 2.3. Cálculo de dosis de EEL por ratón/día/dosis

- 60 mg/kg.

$$W_r = 40,92 \text{ g.}$$

$$CC = [3,24 \text{ mg/mL}]$$

$$60 \text{ mg.} \text{ ----- } 1\ 000 \text{ g.}$$

$$\mathbf{2,46 \text{ mg.} \text{ ----- } 40,92 \text{ g.}}$$

$$3,24 \text{ mg.} \text{ ----- } 1 \text{ mL.}$$

$$0,46 \text{ mg.} \text{ ----- } \mathbf{0,78 \text{ mL. Diario VO}}$$

- 300 mg/kg.

$$W_r = 43,55 \text{ g.}$$

$$CC = [11,74 \text{ mg/mL}]$$

$$200 \text{ mg.} \text{ ----- } 1\ 000 \text{ g.}$$

$$\mathbf{8,71 \text{ mg.} \text{ ----- } 43,55 \text{ g.}}$$

$$11,74 \text{ mg.} \text{ ----- } 1 \text{ mL.}$$

$$8,71 \text{ mg.} \text{ ----- } \mathbf{0,82 \text{ mL. Diario VO}}$$

#### 2.4. Concentración de las diluciones

$$V.O = 2 \text{ mL}/100 \text{ g peso vivo}$$

$$2 \text{ mL.} \text{ ----- } 100,00 \text{ g.}$$

$$0,74 \text{ mL.} \text{ ----- } 36,90 \text{ g.}$$

- 60 mg/kg. → 2,39 mg/ ratón

$$2,39 \text{ mg.} \text{ ----- } 0,74 \text{ mL. (x10)}$$

$$19,14 \text{ mg.} \text{ ----- } 5,90 \text{ mL. (x7)}$$

$$133,99 \text{ mg. liofilizado} \rightarrow 41,33 \text{ mL.}$$

Cantidad necesaria para poder preparar en una fiola de 50 mL.

$$133,99 \text{ mg.} \text{ ----- } 41,33 \text{ mL.}$$

$$162,11 \text{ mg.} \text{ ----- } 50 \text{ mL.} \rightarrow 0,16 \text{ g en } 50 \text{ mL.}$$

Se diluyen 0,16 g de liofilizado con cantidad necesaria de CMC al 0.5 % para

preparar 50 mL. de EEL 162,11 mg/50 mL. = [3,24 mg/mL].

- 200 mg/kg. → 9,6 mg/ ratón

8,6760 mg. ----- 0,74 mL. (x10)

96,32 mg. ----- 5,90 mL. (x7)

485,25 mg liofilizado → 41,33 mL.

Cantidad necesaria para poder preparar en una fiola de 50 mL.

485,25 mg. ----- 41,33 mL.

587,07 mg. ----- 50 mL. → 0,59 g. en 50 mL.

Se diluyen 0,59 g de liofilizado con cantidad necesaria de CMC al 0.5 % para preparar 50 mL. de EEL 587,25 mg/50 mL. = [11,74 mg/mL].

### ANEXO 3: Estadística de Pesos Vivos (PV) a la llegada de los ratones

**Tabla 2.** Prueba de Normalidad del PV de los ratones a su llegada mediante el estadístico de Shapiro-Wilk

	Estadístico	gl	Sig.
<b>Peso del ratón a su llegada</b>	0,964	24	0,520

**Tabla 3.** Prueba de homogeneidad del peso vivo de los ratones a su llegada mediante el estadístico de Levene

		Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
<b>Peso del ratón en la semana 0</b>	Basándose en la media	0,335	3	20	0,800
	Basándose en la mediana.	0,182	3	20	0,907
	Basándose en la mediana y con gl corregido	0,182	3	18,554	0,907
	Basándose en la media recortada	0,321	3	20	0,810
<b>la significancia es</b>		>	0,05		

**Tabla 4.** Estadística descriptiva del peso vivo de los ratones a su llegada

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95 %		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
<b>BLANCO</b>	6	39,9	4,5	1,8	35,1	44,6	34,2	44,0
<b>CONTROL</b>	6	35,3	4,7	1,9	30,4	40,2	29,0	41,9
<b>TRATAMIENTO I</b>	6	35,7	3,8	1,5	31,8	39,7	31,0	40,6
<b>TRATAMIENTO II</b>	6	37,5	3,7	1,5	33,6	41,3	31,8	42,3
<b>Total</b>	24	37,1	4,3	0,9	35,3	38,9	29,0	44,0

**Tabla 5.** ANOVA de un factor del peso vivo de los ratones a su llegada

	<b>Suma de cuadrados</b>	<b>gl</b>	<b>Media cuadrática</b>	<b>F</b>	<b>Sig.</b>
<b>Inter-grupos</b>	77,282	3	25,761	1,473	0,252
<b>Intra-grupos</b>	349,655	20	17,483		
<b>Total</b>	426,937	23			

\* $p > 0.05$

**ANEXO 4: Estadística de Peso Vivo (PV) de los ratones *Muss musculus* variedad Swiss al finalizar el estudio farmacodinámico**

**Tabla 6.** Prueba de Normalidad del peso vivo al finalizar el estudio farmacodinámico mediante Shapiro-Wilk

	Estadístico	gl	Sig.
Peso del ratón en la semana 7	0,971	24	0,688

**Tabla 7.** Prueba de homogeneidad de varianzas del peso vivo al finalizar el estudio farmacodinámico mediante el Estadístico de Levene

		Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
Peso de próstata	Basándose en la media	0,852	3	20	0,482
	Basándose en la mediana.	0,802	3	20	0,507
	Basándose en la mediana y con gl corregido	0,802	3	12,204	0,516
	Basándose en la media recortada	0,853	3	20	0,482

La significancia es  $> 0.05$

**Tabla 8.** Estadística descriptiva del peso vivo al finalizar el estudio farmacodinámico

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95 %	
					Límite inferior	Límite superior
BLANCO	6	45,2550	4,15967	1,69818	40,8897	49,6203
CONTROL	6	49,5367	6,14026	2,50675	43,0929	55,9805
TRATAMIENTO I	6	47,5833	4,61787	1,88524	42,7372	52,4295
TRATAMIENTO II	6	50,7817	4,66171	1,90313	45,8895	55,6738
Total	24	48,2892	5,08685	1,03835	46,1412	50,4372

**Tabla 9.** ANOVA de peso vivo al finalizar el estudio farmacodinámico

<b>ANOVA de un factor</b>						
Peso del ratón en la semana 7	Suma de		Media			
	cuadrados	gl	cuadrática	F	Sig.	
Inter-grupos	104,839	3	34,946	1,425	0,265	
Intra-grupos	490,310	20	24,515			
Total	595,149	23				

## ANEXO 5: Estadística descriptiva de los Pesos Prostáticos (PP)

**Tabla 10.** Prueba de normalidad del peso prostático mediante el estadístico de Shapiro-Wilk

	Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.
<b>Peso de próstata</b>	0,959	24	0,422

**Tabla 11.** Prueba de homogeneidad de peso prostático mediante el estadístico de Levene

		Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
<b>Peso de próstata</b>	Basándose en la media	0,852	3	20	0,482
	Basándose en la mediana.	0,802	3	20	0,507
	Basándose en la mediana y con gl corregido	0,802	3	12,204	0,516
	Basándose en la media recortada	0,853	3	20	0,482

**Tabla 12.** Estadística descriptiva del peso prostático

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95 %	
					Límite inferior	Límite superior
BLANCO	6	14,1333	1,53188	,62539	12,5257	15,7409
CONTROL	6	31,3333	4,89149	1,99694	26,2000	36,4666
TRATAMIENTO I	6	11,7167	4,24566	1,73329	7,2611	16,1722
TRATAMIENTO II	6	23,4333	3,30857	1,35072	19,9612	26,9055
Total	24	20,1542	8,68592	1,77301	16,4864	23,8219

**Tabla 13.** ANOVA del Peso Prostático

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	1459,011	3	486,337	35,213	0,000*
Intra-grupos	276,228	20	13,811		
Total	1735,240	23			

\*Valor  $p < 0,001$



**ANEXO 6: Prueba para comprobar el efecto del Extracto Etanólico Liofilizado de UU sobre las próstatas**

**Tabla 14.** Comparaciones múltiples de pesos prostáticos mediante la prueba de Tukey

Variable dependiente: <b>Peso de próstata</b>		Comparaciones múltiples				
		Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95 %	
(I) Grupo	HSD de Tukey				Límite inferior	Límite superior
<b>BLANCO</b>	CONTROL	-17,20000*	2,14565	0,000	-23,2055	-11,1945
	TRATAMIENTO I	2,41667	2,14565	0,678	-3,5889	8,4222
	TRATAMIENTO II	-9,30000*	2,14565	0,002	-15,3055	-3,2945
<b>CONTROL</b>	BLANCO	17,20000*	2,14565	0,000	11,1945	23,2055
	TRATAMIENTO I	19,61667*	2,14565	<b>0,000</b>	13,6111	25,6222
	TRATAMIENTO II	7,90000*	2,14565	<b>0,007</b>	1,8945	13,9055
<b>TRATAMIENTO I</b>	BLANCO	-2,41667	2,14565	0,678	-8,4222	3,5889
	CONTROL	-19,61667*	2,14565	0,000	-25,6222	-13,6111
	TRATAMIENTO II	-11,71667*	2,14565	0,000	-17,7222	-5,7111
<b>TRATAMIENTO II</b>	BLANCO	9,30000*	2,14565	0,002	3,2945	15,3055
	CONTROL	-7,90000*	2,14565	0,007	-13,9055	-1,8945
	TRATAMIENTO I	11,71667*	2,14565	0,000	5,7111	17,7222

\*. La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05.

**Tabla 15.** Homogeneidad de los pesos prostáticos mediante la prueba de Tukey

HSD de Tukey <sup>a</sup>		Peso de próstata		
Grupo	N	Subconjunto para alfa = 0.05		
		1	2	3
TRATAMIENTO I	6	11,7167		
BLANCO	6	14,1333		
TRATAMIENTO II	6		23,4333	
CONTROL	6			31,3333
Sig.		0,678	1,000	1,000

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 6,000.

## ANEXO 7: Estadística de Índices Prostáticos (IP)

**Tabla 16.** Prueba de normalidad de Índice Prostático mediante Shapiro-Wilk

	Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.
<b>Índice prostático</b>	0,953	24	0,317

**Tabla 17.** Prueba de homogeneidad de Índice Prostático mediante el estadístico de Levene

		Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
<b>Índice prostático</b>	Basándose en la media	0,908	3	20	0,455
	Basándose en la mediana.	0,991	3	20	0,417
	Basándose en la mediana y con gl corregido	0,991	3	17,739	0,420
	Basándose en la media recortada	0,921	3	20	0,449

**Tabla 18.** Estadística descriptiva del Índice Prostático

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95 %	
					Límite inferior	Límite superior
BLANCO	6	,3167	,05750	,02348	,2563	,3770
CONTROL	6	,6400	,11225	,04583	,5222	,7578
TRATAMIENTO I	6	,2467	,08091	,03303	,1618	,3316
TRATAMIENTO II	6	,4683	,08819	,03600	,3758	,5609
Total	24	,4179	,17443	,03561	,3443	,4916

**Tabla 19.** ANOVA del Índice Prostático

ANOVA de un factor					
Índice prostático	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	0,549	3	0,183	24,199	<b>0,000</b>
Intra-grupos	0,151	20	0,008		
Total	0,700	23			

**Tabla 20.** Prueba de comparaciones múltiples de los Índices Prostáticos mediante la prueba de Tukey

(I) Grupo		Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
BLANCO	CONTROL	-,32333 <sup>*</sup>	,05019	0,000	-,4638	-,1829
	TRATAMIENTO I	,07000	,05019	0,517	-,0705	,2105
	TRATAMIENTO II	-,15167 <sup>*</sup>	,05019	0,031	-,2921	-,0112
CONTROL	BLANCO	,32333 <sup>*</sup>	,05019	<b>0,000</b>	,1829	,4638
	TRATAMIENTO I	,39333 <sup>*</sup>	,05019	<b>0,000</b>	,2529	,5338
	TRATAMIENTO II	,17167 <sup>*</sup>	,05019	<b>0,013</b>	,0312	,3121
TX1	BLANCO	-,07000	,05019	0,517	-,2105	,0705
	CONTROL	-,39333 <sup>*</sup>	,05019	0,000	-,5338	-,2529
	TRATAMIENTO II	-,22167 <sup>*</sup>	,05019	0,001	-,3621	-,0812
TX2	BLANCO	,15167 <sup>*</sup>	,05019	0,031	,0112	,2921
	CONTROL	-,17167 <sup>*</sup>	,05019	0,013	-,3121	-,0312
	TRATAMIENTO I	,22167 <sup>*</sup>	,05019	0,001	,0812	,3621

(I) Grupo		Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
BLANCO	CONTROL	-,32333 <sup>*</sup>	,05019	,000	-,4638	-,1829
	TX1	,07000	,05019	,517	-,0705	,2105
	TX2	-,15167 <sup>*</sup>	,05019	,031	-,2921	-,0112
CONTROL	BLANCO	,32333 <sup>*</sup>	,05019	,000	,1829	,4638
	TX1	,39333 <sup>*</sup>	,05019	,000	,2529	,5338
	TX2	,17167 <sup>*</sup>	,05019	,013	,0312	,3121
TX1	BLANCO	-,07000	,05019	,517	-,2105	,0705
	CONTROL	-,39333 <sup>*</sup>	,05019	,000	-,5338	-,2529
	TX2	-,22167 <sup>*</sup>	,05019	,001	-,3621	-,0812
TX2	BLANCO	,15167 <sup>*</sup>	,05019	,031	,0112	,2921
	CONTROL	-,17167 <sup>*</sup>	,05019	,013	-,3121	-,0312
	TX1	,22167 <sup>*</sup>	,05019	,001	,0812	,3621

**Tabla 21.** Prueba de homogeneidad de varianzas mediante la prueba de Tukey <sup>a</sup>

Grupo	N	Subconjunto para alfa = 0.05		
		1	2	3
TX1	6	,2467		
BLANCO	6	,3167		
TX2	6		,4683	
CONTROL	6			,6400
Sig.		,517	1,000	1,000

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 6,000.

## ANEXO 8: Estadística de hallazgos histopatológicos

**Tabla 22.** Evaluación de significancia mediante Kruskal - Wallis

	Estadísticos de contraste <sup>a,b</sup>		
	Tejido Estromal	Células epiteliales	Infiltrado inflamatorio
Chi-cuadrado	7,032	9,456	2,556
gl	3	3	3
Sig. asintót.	0,071	0,024	0,465

a. Prueba de Kruskal-Wallis

b. Variable de agrupación: Grupos

**Tabla 23.** Comprobaciones múltiples mediante Games-Howell

Variable dependiente	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95 %		
				Límite inferior	Límite superior	
<b>Tejido Estromal</b>	BLANCO CONTROL	-1,167*	0,307	<b>0,016</b>	-2,11	-,23
	TRATAMIENTO I	-0,667	0,333	0,253	-1,69	,36
	TRATAMIENTO II	-0,833	0,522	0,438	-2,57	,90
	CONTROL BLANCO	1,167*	0,307	0,016	,23	2,11
	TRATAMIENTO I	0,500	0,342	0,492	-,55	1,55
	TRATAMIENTO II	0,333	0,527	0,918	-1,41	2,07
	TRATAMIENTO I BLANCO	0,667	0,333	0,253	-,36	1,69
	CONTROL	-0,500	0,342	0,492	-1,55	,55
	TRATAMIENTO II	-0,167	0,543	0,989	-1,92	1,59
	TRATAMIENTO II BLANCO	0,833	0,522	0,438	-,90	2,57
	CONTROL	-0,333	0,527	0,918	-2,07	1,41
	TRATAMIENTO I	0,167	0,543	0,989	-1,59	1,92
<b>Células epiteliales</b>	BLANCO CONTROL	-1,000*	0,258	0,042	-1,95	-,05
	TRATAMIENTO I	-0,333	0,211	0,463	-1,11	,44
	TRATAMIENTO II	-0,833	0,307	0,138	-1,97	,30
	CONTROL BLANCO	1,000*	0,258	0,042	,05	1,95
	TRATAMIENTO I	0,667	0,333	0,253	-,36	1,69
	TRATAMIENTO II	0,167	0,401	0,975	-1,07	1,40
	TRATAMIENTO I BLANCO	0,333	0,211	0,463	-,44	1,11
	CONTROL	-0,667	0,333	0,253	-1,69	,36
	TRATAMIENTO II	-0,500	0,373	0,562	-1,67	,67
	TRATAMIENTO II BLANCO	0,833	0,307	0,138	-,30	1,97
	CONTROL	-0,167	0,401	0,975	-1,40	1,07
	TRATAMIENTO I	0,500	0,373	0,562	-,67	1,67
<b>Infiltrado inflamatorio</b>	BLANCO CONTROL	0,000	0,236	1,000	-,72	,72
	TRATAMIENTO I	0,000	0,236	1,000	-,72	,72
	TRATAMIENTO II	-0,333	0,279	0,644	-1,20	,53
	CONTROL BLANCO	0,000	0,236	1,000	-,72	,72
	TRATAMIENTO I	0,000	0,236	1,000	-,72	,72
	TRATAMIENTO II	-0,333	0,279	,644	-1,20	,53
	TRATAMIENTO I BLANCO	0,000	0,236	1,000	-,72	,72
	CONTROL	0,000	0,236	1,000	-,72	,72
	TRATAMIENTO II	-0,333	0,279	,644	-1,20	,53
	TRATAMIENTO II BLANCO	0,333	0,279	0,644	-,53	1,20
	CONTROL	0,333	0,279	0,644	-,53	1,20
	TRATAMIENTO I	0,333	0,279	0,644	-,53	1,20