

LA ALIMENTACIÓN COMO TERAPIA NATURAL

LA GRANADA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

FOOD AS NATURAL THERAPY
POMEGRANATE, A CURE IN PROSTATE CANCER TREATMENT



AUTORA: Elba Ruiz Aja

DIRECTOR: Elías Rodríguez Martín

CURSO DE ADAPTACIÓN A GRADO.

TRABAJO FIN DE GRADO.

DEPARTAMENTO DE ENFERMERÍA. E.U.E "CASA SALUD VALDECILLA".

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

JUNIO 2013

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	3
ÍNDICE DE SIGLAS	4
ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS	4
INTRODUCCIÓN	5
CAPÍTULO 1. LA ALIMENTACIÓN	8
1.1 DISTRIBUCIÓN DE LOS ALIMENTOS DURANTE EL DÍA	8
1.2. PROCESO DE ELABORACIÓN DE LOS ALIMENTOS: FORMAS DE COCCIÓN	9
CAPÍTULO 2. LA PRÓSTATA	10
2.1. PARTES DE LA PRÓSTATA Y FACTORES DE PRONÓSTICO	10
CAPÍTULO 3. CÁNCER DE PRÓSTATA	15
3.1. FACTORES DE RIESGO	15
3.2. CLASIFICACIÓN SEGÚN EL GRADO DE EXTENSIÓN	16
3.3. DIAGNÓSTICO	16
3.4. POSIBLES TRATAMIENTOS	18
3.5. LA ALIMENTACIÓN COMO TERAPIA ALTERNATIVA	20
3.5.1. ALIMENTOS PERJUDICIALES	20
3.5.2. ALIMENTOS QUIMIOPREVENTIVOS	21
CAPÍTULO 4. LA GRANADA.	23
4.1. COMPONENTES DE LA GRANADA Y SUS EFECTOS BENEFICIOSOS.	24
4.2. LA GRANADA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA	25
4.2.1. RESULTADOS QUE SUGIEREN LA APLICACIÓN DEL ZUMO DE GRANADA AL CÁNCER DE PRÓSTATA	27
REFLEXIONES	29
BIBLIOGRAFIA	30
ANEXOS	34

RESUMEN

El cáncer de próstata es uno de los tumores con mayor incidencia entre los hombres, siendo la tercera causa de fallecimiento por cáncer en el sexo masculino en España, detrás del cáncer de pulmón y del cáncer colorrectal. Debido a esto, es importante encontrar nuevas terapias que ayuden a detener e incluso reducir su progresión.

La quimioprevención, que es el uso de ciertos alimentos para retrasar el proceso carcinogénico, ha demostrado ser útil como terapia alternativa en múltiples estudios, por lo que, combinada con otro tratamiento como la prostatectomía o utilizada de forma única en casos de vigilancia o cuando el cáncer está en remisión, siempre es recomendable.

Uno de los alimentos que ha mostrado gran eficacia contra el cáncer de próstata es la granada, una fruta que aporta innumerables beneficios ya que, como se ha observado en varios modelos experimentales, tiene efectos proapoptóticos, antiangiogénicos y antiproliferativos. Además, posee otras virtudes, como son su efecto antioxidante, antiinflamatorio, astringente y antiparasitario.

PALABRAS CLAVE

Neoplasias de la próstata, Punicaceae, Quimioprevención , Dietoterapia

ABSTRACT

Prostate cancer is one of the tumours which has the highest incidence among men, being the third mortal cause for cancer in men in Spain, behind lung cancer and colorectal cancer. Because of this, it is important to find new therapies that help to stop and even to reduce its advance.

The chemoprevention, which is the use of certain foods to hold up the cancer process, has been shown to be useful as an alternative therapy in multiple studies, thus, it is always advisable to combine it with other treatments, such as prostatectomy, or use it alone in surveillance cases or when the cancer is in remission.

One food that has shown to have great effectiveness is the pomegranate, a fruit which provides innumerable benefits since, as it has been observed in several experiments, it is proapoptotic, antiangiogenic, and antiproliferative. Moreover, it has other virtues such as its antioxidant effect, anti-inflammatory effect, astringent effect and antiparasitic effect.

KEYWORDS

Prostatic Neoplasms, Punicaceae, Chemoprevention, Diet therapy

ÍNDICE DE SIGLAS

- DM: Diabetes Mellitus.
- HTA: Hipertensión Arterial
- CaP: Cáncer de Próstata
- AP: Atención Primaria
- AECC: Asociación Española Contra el Cáncer
- EpS: Educación para la Salud
- PSA: Antígeno Específico de Próstata
- IGF: Factor de Crecimiento Insulínico.
- GH: Hormona del Crecimiento
- HBP: Hiperplasia Benigna de Próstata
- PR: Prostatectomía Radical
- RTE: Radioterapia Externa
- HIFU: Ultrasonidos Focalizados de Alta Intensidad
- VEGF: Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular.
- SCID: Inmunodeficiencia Severa Combinada

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

	Página
--	---------------

Hoy en día, la prevención y la promoción de la salud son la base fundamental para la creación de estrategias dirigidas a la población sobre ciertos aspectos que deben modificar, mejorar o mantener para llevar una vida sana. Uno de estos aspectos es la alimentación y, por tanto, es importante enseñar a los ciudadanos cuáles son los pasos que deben llevar a cabo para lograr el objetivo esperado: mantener el estado de bienestar.

Por un lado, se ha demostrado que ciertas enfermedades están relacionadas directamente con algunos componentes de los alimentos que se ingieren, como es el caso de la Diabetes Mellitus (DM) o de la hipertensión arterial (HTA) y, por tanto, habría que reducir o eliminar dichos componentes.

Pero, por otro lado, la incorporación de ciertos alimentos a la dieta puede ser la mejor opción para prevenir o tratar otro tipo de enfermedades como el cáncer de próstata (CaP).

Cada vez hay más pruebas, procedentes de encuestas epidemiológicas y de estudios de laboratorio, de intervención y de casos y controles, de que la dieta y el estilo de vida son fundamentales en la biología del CaP y la génesis tumoral (1).

En España se diagnostican más de 25.000 casos anuales de cáncer de próstata, lo que representa el 21% de los tumores entre los hombres y aparecen 57 casos nuevos por cada 100.000 habitantes/año (2).

Debido a esta alta incidencia, largo período de latencia y una fuerte influencia del medio ambiente le alcanzan como candidato ideal para el abordaje quimiopreventivo (1).

La quimiopreención, un término bastante novedoso, se define como el *“uso de determinados agentes naturales (dietéticos) o sintéticos para prevenir, retrasar o ralentizar el proceso carcinogénico”* (3).

El hecho de que el CaP sea un problema de salud con alta prevalencia supone una enorme carga para el sistema sanitario debido a los costes asociados al diagnóstico y terapia. Por ello, el uso de la alimentación como terapia natural supone una alternativa al tratamiento tradicional que podría ahorrar mucho dinero, y lo que es más importante, reducir o retrasar el desarrollo del cáncer evitando los efectos secundarios del tratamiento farmacológico (3).

La población diana de este trabajo incluye a todos los varones adultos, generalmente a partir de 45 años y es perfectamente útil tanto para aquellos que han sido diagnosticados de cáncer de próstata en fase inicial, en fase avanzada o para aquellos que quieren prevenir su aparición aplicando las nociones sobre alimentación que se darán más adelante.

El ámbito sanitario de aplicación dependerá del objetivo de la intervención. Por tanto, si el objetivo es preventivo, será en Atención Primaria (AP) donde se darán las recomendaciones en alimentación. Si el objetivo es curativo, será en Atención Especializada.

MOTIVO DE ELECCIÓN

Uno de los motivos que llevaron a la elección de esta revisión bibliográfica fue el interés en conocer más sobre los beneficios de la alimentación, ya que, habitualmente, se tienen nociones básicas sobre qué alimentos son más sanos para ciertas enfermedades o cuáles hay que evitar, pero no se profundiza en saber qué componentes los hacen más sanos o qué grupo de alimentos es más conveniente. Es decir, se pretendía ampliar los conocimientos e incorporarlos a la práctica profesional y a la vida cotidiana.

Por otro lado, es interesante la aplicación de la alimentación como terapia natural, ya que los tratamientos suelen tener efectos adversos y, de esta forma, se podrían reducir, sin obviar que resultaría menos costoso que los tratamientos habituales.

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Primeramente, se ha realizado una búsqueda bibliográfica de numerosos artículos científicos que hablaban del uso de la alimentación para combatir el cáncer de próstata, haciendo especial hincapié en los que se había analizado la ingesta de granada como alimento clave en el tratamiento del CaP. La mayoría de los artículos seleccionados provienen de la base de datos *Pubmed*, aunque algunos también han sido obtenidos de *CuidenPlus* o *Dialnet*.

De esta forma, se pudo comprobar que es un tema de actualidad, del que se han hecho bastantes estudios, lo que demuestra que cada vez se tiene más en cuenta la alimentación y su empleo como terapia.

Después, se consultaron varios libros sobre alimentación, elaborados por médicos expertos en materia de alimentación humana, para establecer una base de conocimientos que permitiese estructurar adecuadamente el trabajo.

Para la obtención de información respecto al cáncer, se extrajo información de varias guías clínicas sobre el tratamiento del cáncer de próstata, así como de algunas revistas de enfermería como *Enfuro* que pertenece a la *Asociación Española de Enfermería en Urología*. También, se han consultado algunas páginas web españolas y extranjeras de referencia frente al cáncer como es la de la *Asociación Española Contra el Cáncer (AECC)* o la *Asociación Americana del Cáncer*.

PALABRAS CLAVE

Prostatic Neoplasms, Punicaceae, Chemoprevention, Prostatic Hyperplasia, Prostate-Specific Antigen, Diet Therapy, Isoflavones, , Calcium, Lignans

Neoplasias de la próstata, Punicaceae, Quimioprevención, Hiperplasia prostática, Antígeno Prostático Específico, Dietoterapia, Isoflavonas, Calcio, Lignano

OBJETIVOS

Los objetivos que se han propuesto con la realización de esta revisión bibliográfica han sido cinco, uno de ellos, principal y los otros cuatro, específicos.

OBJETIVO PRINCIPAL

Analizar la influencia de la alimentación en la detención o progresión del crecimiento celular del cáncer de próstata, haciendo especial hincapié en la utilización de la granada como agente quimiopreventivo.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Explicar en qué consiste el cáncer de próstata y algunas características del mismo, el diagnóstico y tratamientos.
- Describir qué alimentos son beneficiosos y cuáles perjudiciales para el desarrollo del CaP.
- Mostrar a la granada como una fruta beneficiosa, analizando sus componentes para ver cuáles son sus aplicaciones generales y, más concretamente, ver cómo actúa frente al CaP.
- Proporcionar a los profesionales de la salud una base de información que puedan emplear para realizar Educación para la Salud (EpS) y servir como guía a los usuarios que quieran saber cómo prevenir o tratar el CaP.

DESCRIPCIÓN DE CAPÍTULOS

La revisión bibliográfica se encuentra dividida en cuatro capítulos:

En el primer capítulo se explicarán nociones básicas de la alimentación tales como la forma de distribuir y preparar los alimentos como base para llevar a cabo una adecuada nutrición.

En el segundo capítulo se realizará una breve explicación de anatomía y fisiología de la próstata, así como los factores de pronóstico.

En el tercer capítulo se explicará en qué consiste el cáncer de próstata, tipos, diagnóstico y posibles tratamientos.

El cuarto capítulo expondrá las propiedades de la granada y su aplicación en el cáncer de próstata.

Primeramente es importante recalcar que no es lo mismo nutrirse que alimentarse. Sin embargo, están estrechamente relacionadas, ya que, una buena alimentación contribuye a una buena nutrición. Por ello, existen personas obesas que aún ingiriendo alimentos muy calóricos están desnutridos, esto es debido a que muchos de ellos no contienen las vitaminas y nutrientes vitales necesarios pero son ricos en grasas saturadas e hidratos de carbono simples (4).

La **nutrición** *“es la ingesta de alimentos en relación con las necesidades dietéticas del organismo. Una buena nutrición (una dieta suficiente y equilibrada combinada con el ejercicio físico regular) es un elemento fundamental de la buena salud. Una mala nutrición puede reducir la inmunidad, aumentar la vulnerabilidad a las enfermedades, alterar el desarrollo físico y mental, y reducir la productividad”* (5).

La **alimentación** *“es el conjunto de acciones mediante las cuales se proporcionan alimentos al organismo. Abarca la selección de alimentos, su cocinado y su ingestión. Depende de las necesidades individuales, disponibilidad de alimentos, cultura, religión, situación socioeconómica, aspectos psicológicos, publicidad, moda, etc.”* (6).

1.1 DISTRIBUCIÓN DE LOS ALIMENTOS DURANTE EL DÍA

No sólo es importante elegir los alimentos más adecuados, sino también, saber distribuirlos a lo largo del día, por ello, es fundamental seguir una norma básica: la comida más completa debe ser el desayuno, compuesto por un lácteo, a ser posible, vegetal, por ejemplo, de soja, hidratos de carbono complejos, como cereales o tortas de arroz integral y un zumo con antioxidantes (4).

A media mañana se debe ingerir un pequeño almuerzo para recargar energía y saciar el apetito. Puede estar compuesto por fruta (4).

A la hora de la comida es importante que los alimentos crudos sean los primeros en ingerirse, ya que, por ejemplo, la fruta en el postre, a excepción de la manzana o la piña, dificulta la digestión. Otra opción puede ser ensalada, procurando aliñarla con aceites de oliva vírgenes (4).

A media tarde, se puede tomar algún alimento que contribuya a reponer energías y ayude a ingerir menos en la cena, como ocurre con el almuerzo (4).

Por la noche, las cenas deben ser ligeras. Pueden incluir una ensalada o un plato sencillo de cereales. No se recomienda proteína animal por la noche, ya que tiende a crear putrefacciones intestinales y alterar el sueño (4).

El objetivo de esta distribución es que las digestiones sean más ligeras y los niveles de glucosa se mantengan más constantes a lo largo del día, a la vez que el cuerpo recibe la energía suficiente para realizar las diferentes actividades.

1.2. PROCESO DE ELABORACIÓN DE LOS ALIMENTOS: FORMAS DE COCCIÓN

Antes de hablar de los componentes de los alimentos es fundamental aclarar que, dependiendo del tipo de tratamiento o cocinado que sufran, pueden perder sus propiedades e incluso adquirir nuevas combinaciones muy complejas, algunas de las cuales, no se encuentran en la naturaleza. De hecho, los especialistas han demostrado que ciertas combinaciones son tóxicas o cancerígenas (4,7).

Por ejemplo, las carnes cuando están bien hechas, quemadas o curadas contienen altas concentraciones de aminas heterocíclicas. Estas sustancias se concentran en la glándula prostática, donde aumentan la producción de radicales libres y desencadenan la carcinogénesis (1,8).

Por el contrario, marinando carnes con aceite de oliva, vinagre y especias protectoras como el ajo, el romero o la cúrcuma, se reduce la producción de sustancias cancerígenas durante la cocción (1).

Además, la ingestión de grandes cantidades de verduras crucíferas como el brócoli, contrarresta los efectos perjudiciales de las aminas heterocíclicas en el organismo (1).

Por todo lo dicho y según Hernández Ramos en su libro *“Que tus alimentos sean tu medicina”*, las recomendaciones para evitar, en la medida de lo posible, la aparición de estas sustancias nocivas en los alimentos especifican que es preferible comer alimentos crudos que cocinados, siendo recomendable al menos una tercera parte de nuestra dieta procedente de estos, y si es posible, incluso, la mitad (4).

También, se debe evitar cocinar a altas temperaturas y durante un largo tiempo. Además, resultan especialmente nocivos los asados y las frituras entre 300-700°C, incluyendo el horno. La olla exprés alcanza los 140°C, por lo que, también, debe utilizarse poco (4).

Por otro lado, se pueden sustituir las técnicas anteriores por cocción al vapor a menos de 110°C, estofado a baja temperatura y plancha ligera sin quemar (4).

CAPÍTULO 2. LA PRÓSTATA

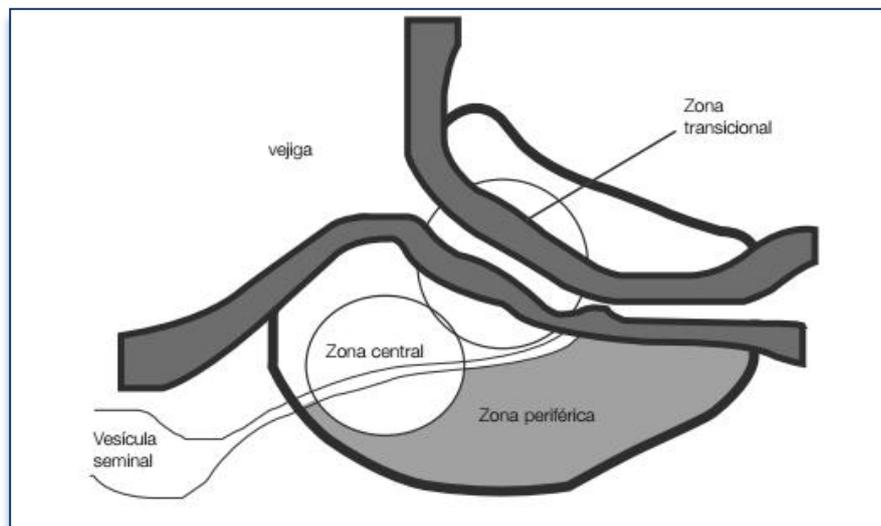
La próstata es “una glándula que forma parte del aparato reproductor masculino. Se encuentra situada inmediatamente por debajo de la vejiga, delante del recto, y rodea el inicio de la uretra que pasa a través de su centro antes de recorrer el pene para terminar en el orificio urinario externo”. La próstata mide unos 3 cm de longitud y 4 cm de anchura y está envuelta por la cápsula prostática (9,10).

La próstata segrega un líquido claro lechoso, que forma aproximadamente el 30% del volumen total del líquido seminal. Esta fracción del eyaculado ayuda a activar los espermatozoides y mantiene su motilidad (9).

2.1. PARTES DE LA PRÓSTATA Y FACTORES DE PRONÓSTICO

La próstata está dividida en tres partes: zona periférica, zona transicional y zona central. Los tumores de la zona transicional tienen datos de mejor pronóstico (malignidad, extensión del tumor, supervivencia libre de recidiva bioquímica) que los de la zona periférica (10).

Figura 1: Partes de la próstata.



Fuente: *Guía Práctica Clínica Tratamiento CaP* (10).

MULTIFOCALIDAD

Un alto porcentaje (67%) de los cánceres prostáticos tiene varios focos de origen, que pueden tener distintos grados histológicos (heterogeneidad). La existencia de multifocalidad está relacionada con mayor riesgo de recurrencia y con un grado y un estadio más avanzados (10).

INVASIÓN DE VESÍCULAS SEMINALES

Es un factor de mal pronóstico, asociado a recidiva local y metástasis a distancia. Este mayor riesgo de resultados desfavorables se debe a su asociación con otros marcadores de mal pronóstico, como el índice de Gleason, extensión extracapsular, el volumen tumoral, márgenes quirúrgicos positivos o antígeno específico de próstata (PSA) preoperatorio (10,11).

EXTENSIÓN EXTRACAPSULAR

Es un indicador de mal pronóstico, con mayores tasas de fallo bioquímico y progresión de la enfermedad. Esta relación desfavorable aumenta cuando existe un mayor nivel de invasión y penetración de la cápsula por parte del tumor (10).

Algunos autores creen que la importancia pronóstica de la extensión extracapsular se debe a su asociación con otras variables, como el volumen tumoral o la infiltración de vesículas seminales. Sin embargo, otros, encuentran peores resultados en los pacientes con penetración capsular, con independencia de las posibles variables loco-regionales asociadas (10).

MÁRGENES QUIRÚRGICOS POSITIVOS

El estado de los bordes o márgenes quirúrgicos es un factor predictivo de recidiva bioquímica (11).

Es positivo cuando las células tumorales están en contacto con la tinta de la superficie de la pieza y negativo cuando se encuentran muy cerca de la superficie teñida o cuando se encuentran en la superficie del tejido en ausencia de tinta (11).

Para algunos autores los márgenes quirúrgicos positivos son un factor pronóstico de mayor riesgo de progresión de la enfermedad o recidiva bioquímica, sin embargo, otros creen que es debido a su relación con otras variables que empeoran el pronóstico, como invasión de vesículas seminales, extensión extracapsular, PSA preoperatorio, grado Gleason o volumen tumoral. Otros han encontrado significación pronóstica de forma independiente (10).

VOLUMEN TUMORAL

Un mayor volumen tumoral en la pieza de prostatectomía se asocia a mayor riesgo de progresión de la enfermedad y de fallo bioquímico. Sin embargo, diversos estudios han encontrado que este efecto desfavorable se debe a su asociación con varios factores pronósticos como la existencia de penetración capsular, márgenes quirúrgicos positivos, invasión de vesículas seminales o un grado Gleason avanzado (10).

EDAD

Diferentes publicaciones han concluido que a mayor edad peor pronóstico, por ejemplo, en un estudio, se encontró que en los varones tratados con radioterapia radical, la tasa de

metástasis a distancia a los 5 años era significativamente superior en los mayores de 65 años (12).

Sin embargo, existe controversia sobre esta afirmación y algunos autores no han llegado a esta conclusión. Gronberg et al. no encontraron diferencias debidas a la edad en una cohorte de 6.890 pacientes (13).

Además Austin et al. han descrito que la raza modifica el efecto de la edad, habiendo más casos de tumores avanzados en jóvenes de raza negra que en mayores (14).

HALLAZGOS MORFOMÉTRICOS

Varios estudios histopatológicos han usado la morfometría nuclear, es decir, el análisis de la forma y el tamaño del núcleo celular, para realizar predicciones pronósticas (10).

Para algunos autores, el índice de la forma elíptica de los núcleos es un factor predictivo. También, se ha analizado el tamaño y otros factores morfométricos para averiguar el pronóstico sobre el CaP localizado (10).

DENSIDAD MICROVASCULAR

Cuando el tamaño del tumor aumenta, también aumenta la angiogénesis, es decir, la formación de nuevos vasos, y esto produce un incremento del riesgo de metástasis (10,15).

Algunos autores afirman que el aumento de la densidad microvascular se asocia a peor pronóstico en CaP clínicamente localizado, con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad y recidiva bioquímica (10,15).

Otros autores, sin embargo, no ven relación con el pronóstico de la enfermedad (10).

E-CADERINA

La e-caderina es *“una molécula de gran importancia para mantener la adherencia tisular”*. Su baja expresión en los pacientes con CaP supone un factor de mal pronóstico y, por consiguiente, menor supervivencia, enfermedad de grado más avanzado o mayor posibilidad de recurrencia (10).

FACTORES DE CRECIMIENTO SEMEJANTES A LA INSULINA (IGF)

El IGF-I es un polipéptido con efectos endocrinos, paracrinos y autocrinos, cuya estructura es semejante en parte a la de la insulina. Se produce por estimulación de la hormona de crecimiento (GH) e inhibe la secreción de GH, de forma que se establece un circuito de retroalimentación negativa GH-IGF-I (16)

En un estudio se comprobó la relación del IGF-I con el riesgo de CaP y se vio como los pacientes como mayor concentración plasmática de IGF-I presentaban un riesgo relativo de desarrollar CaP 2,41 veces superior que los que tenían una menor concentración (16).

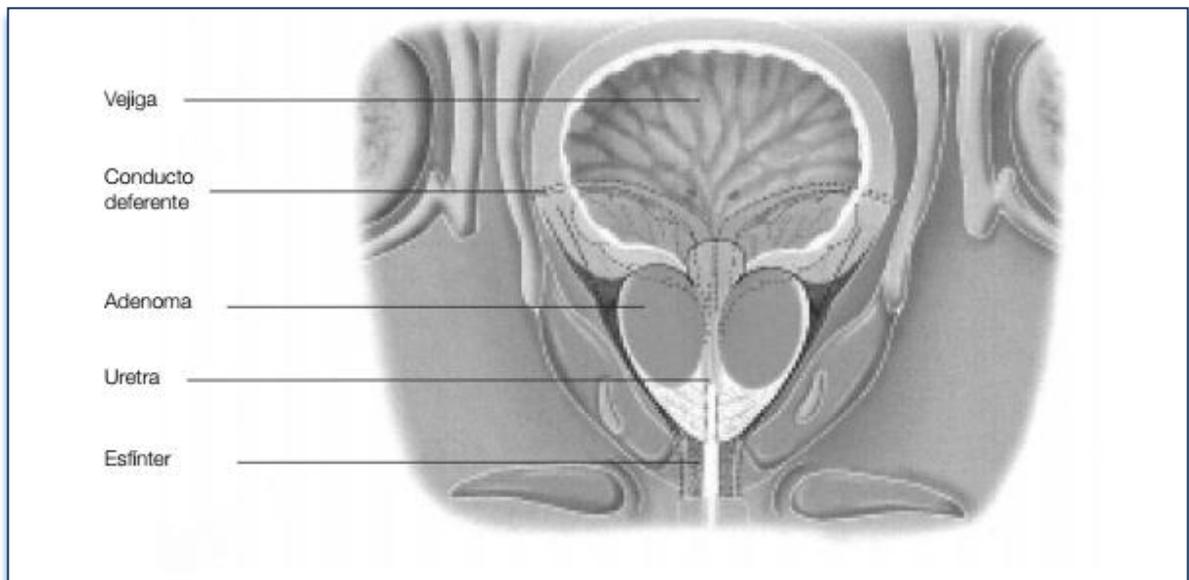
Por otro lado, es importante diferenciar la hiperplasia benigna prostática (HBP) del cáncer de próstata.

HIPERPLASIA BENIGNA DE PRÓSTATA

Se trata de un incremento de la glándula prostática producido por un aumento en la proporción de estrógenos en comparación con la producción de testosterona. Esto parece ser que aumenta el crecimiento celular de la glándula (17).

Uno de los principales síntomas es la dificultad o dolor en la micción, ya que la próstata comprime la uretra. Es un tumor benigno pero que conviene ser vigilado y en caso de mucho malestar, se realiza una intervención quirúrgica en la que se retira la parte central donde se encuentra el adenoma mediante resección transuretral. Si es muy grande se practica la adenectomía (10).

Figura 2. Hiperplasia benigna de próstata (corte frontal)



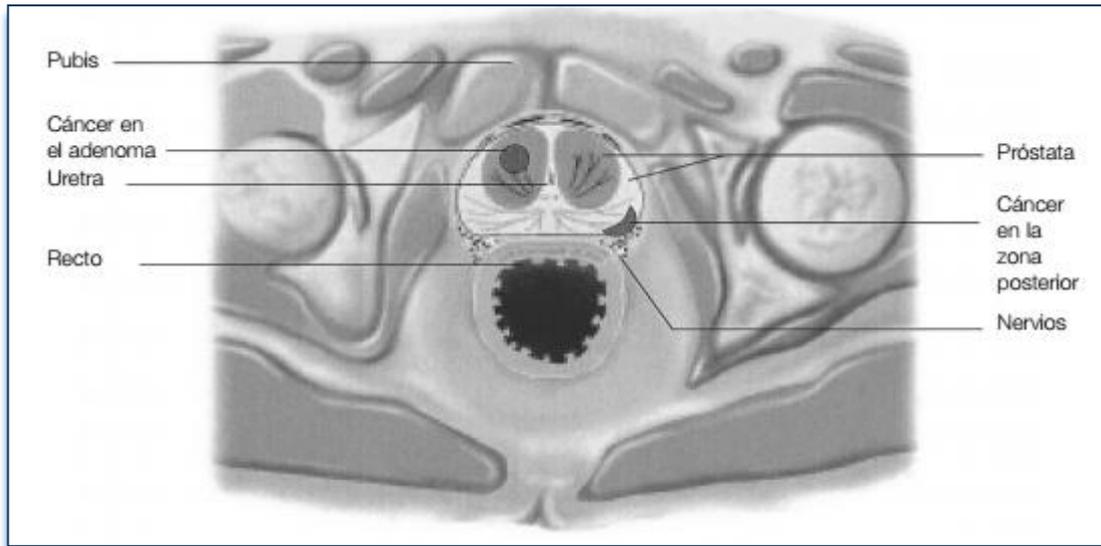
Fuente: *Guía Práctica Clínica Tratamiento CaP* (10).

CÁNCER DE PRÓSTATA

Es la proliferación no controlada de células malignas, debidas a sus características anormales, que dan lugar a la formación de una masa o tumor en la próstata. También, puede propagarse a otras partes del cuerpo, como ganglios linfáticos o hueso, dando lugar a metástasis. Suele ser más frecuente su desarrollo en la zona periférica de la próstata y algo menos frecuente en la zona central (7,10).

Entre otros síntomas, puede cursar con dolor, micción dificultosa e incluso disfunción eréctil (10).

Figura 3: La próstata, el adenoma y el tumor (corte transversal)



Fuente: *Guía Práctica Clínica Tratamiento CaP* (10).

El cáncer de próstata es uno de los principales problemas de salud de la población masculina y su frecuencia aumenta con la edad, de hecho, un 90% de los casos se diagnostican en mayores de 65 años. No obstante, existe un número significativo de casos desde los 50 años (2,10).

La incidencia en España en el año 1998 fue de 10.659 casos nuevos, con una tasa de 45,33/100.000 habitantes, una de las más bajas de la Unión Europea, que ese mismo año tuvo una tasa de 68/100.000 habitantes. Durante el periodo 1997–2000, la incidencia en nuestro país fue de 13.212 casos nuevos al año, con una tasa anual de 56,29/100.000 habitantes-año. En 2008, la incidencia fue de 57/100.000 habitantes/año) (2,10).

La prevalencia también está aumentando, y es previsible que esta tendencia continúe debido a que las técnicas de diagnóstico precoces se han perfeccionado, se realizan más pruebas de cribado y la esperanza de vida es mayor. También se sabe que gran parte de los cánceres de próstata permanecen latentes, ya que sólo un tercio de los tumores que se detectan en las autopsias se habían manifestado clínicamente (10).

En cuanto al pronóstico, aproximadamente el 65,5% de los pacientes que sufren un cáncer de próstata en España sobreviven más de 5 años. Se trata de una supervivencia global, sin tener en cuenta edad, tipo histológico o fase de la enfermedad (18).

Respecto a la mortalidad, es la tercera causa de muerte por cáncer en varones en España, después del cáncer de pulmón y el cáncer colorrectal. No obstante, hay que tener en cuenta que esta tasa es considerablemente inferior a su incidencia (19). *Ver anexo 1.*

3.1. FACTORES DE RIESGO

La etiología no es del todo clara, aunque se sabe que tiene relación con factores genéticos, étnicos y estilos de vida (10).

En el caso de tener un pariente de primer grado con CaP, el riesgo se multiplica por dos como mínimo. Cuando hay dos o más parientes de primer grado afectados el riesgo aumenta entre cinco y once veces. Además, los pacientes con CaP hereditario suelen tener un comienzo más precoz (6-8 años antes) que los que tienen un cáncer espontáneo (11).

Por otro lado, también depende de la región donde se viva, de tal forma que en Estados Unidos y Europa Septentrional hay mayor incidencia y, por el contrario, en el sureste asiático es menor. Sin embargo, no sólo depende del lugar de procedencia, de hecho, ciertos estudios sobre migración muestran que cuando los sujetos se desplazan a otras regiones donde el riesgo es diferente al suyo, los individuos adquieren el mismo nivel de riesgo. Todo esto se debe a que, también, adquieren el estilo de vida y dieta del lugar donde viven (1,11).

Por ello, no sólo los factores endógenos del paciente son determinantes a la hora de desarrollar un cáncer de próstata. Se ha expuesto que diversos factores, como el consumo de alimentos y alcohol, el modelo de conducta sexual, la exposición a radiación solar o la exposición laboral también influyen significativamente (11).

3.2. CLASIFICACIÓN SEGÚN EL GRADO DE EXTENSIÓN

CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO

El paciente con este tipo de cáncer es aquel que tiene presencia de adenocarcinoma de próstata sin extensión fuera de la cápsula prostática, sin invasión linfática ni metastásica, es decir, sólo afecta a las células glandulares (10,20).

CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALMENTE AVANZADO

Cuando hay presencia de adenocarcinoma con invasión extracapsular o de vesículas seminales, sin invasión linfática ni metástasis (10).

CÁNCER DE PRÓSTATA EN PROGRESIÓN BIOQUÍMICA

El paciente con este tipo de cáncer es aquel que tras haber recibido un tratamiento primario con intención curativa, tiene un aumento del PSA, esto se conoce como “recidiva bioquímica” (10,21).

CÁNCER DE PRÓSTATA DISEMINADO

Es aquel en el que hay adenocarcinoma de próstata con metástasis linfáticas y/o metástasis a distancia (10,21).

3.3. DIAGNÓSTICO

Los principales métodos utilizados para detectar posibles casos de cáncer de próstata son la determinación de PSA y el tacto rectal. El diagnóstico definitivo se basa en la realización de una biopsia donde se determinará el grado Gleason y la extensión del tumor (11). Ver *anexo 2*.

El **antígeno específico prostático** es una proteína producida prácticamente sólo por la próstata que participa en la disolución del coágulo seminal para que los espermatozoides se liberen y puedan ingresar en la cavidad uterina. Una pequeña parte del PSA pasa a la circulación sanguínea y es este PSA sanguíneo el que determina el diagnóstico, pronóstico y seguimiento del cáncer de próstata (22).

Los niveles de PSA en sangre son mínimos en comparación con los del semen y en varones sanos se encuentran mucho más bajos que en los varones afectados por el cáncer (22).

La elevación del PSA en plasma es proporcional a la masa tumoral presente, de esta forma, el PSA en sangre es un gran test para detectar la presencia tumoral. Cuanto más

avanzado esté el proceso cancerígeno más frecuente será encontrar valores por encima de la normalidad (22).

No obstante, hay ciertos pacientes con cáncer de próstata cuyos niveles de PSA son normales. En la tabla 1 se observa la tasa de CaP en un grupo de 2950 varones con valores bajos de PSA (11).

Tabla 1: Riesgo de CaP en relación con valores bajos de PSA.

Concentración PSA (ng/ml)	Riesgo de CaP
0-0,5	6,6%
0,6-1	10,1%
1,1-2	17,0%
2,1-3	23,9%
3,1-4	26,9%

Fuente: *Guía Clínica sobre el CaP* (11)

Además, hay que tener en cuenta que hay ciertos factores que pueden modificar los niveles de PSA y, por tanto, dar lugar a falsos positivos o falsos negativos. Por ejemplo, la eyaculación o permanecer hospitalizado pueden disminuir el PSA. Por otro lado, la edad, la HBP, el masaje prostático o la biopsia de próstata puede aumentar el PSA sérico (22).

Por todo ello, un valor de PSA elevado no es por sí mismo criterio definitivo de cáncer de próstata, pero sí sirve de gran ayuda en su detección junto a otras pruebas, como el tacto rectal (22).

Ante un valor elevado de forma aislada de PSA es recomendable confirmar estos valores un tiempo después. Además, se puede realizar otra prueba que es la determinación de PSA libre. El PSA libre es la fracción de PSA que no va unido a proteínas. Los pacientes con CaP tienen menor porcentaje de PSA libre, mientras que los que sufren una HBP tienen una mayor proporción de PSA libre (22).

Por todo ello, no hay duda de que la determinación del PSA sanguíneo puede ayudar a la determinación precoz de muchos cánceres de próstata, sin embargo, este marcador no puede distinguir entre los cánceres más agresivos de aquellos más benignos (23).

El **tacto rectal**, que es la palpación digital de la próstata a través del recto, valora su tamaño, textura y forma. Es una prueba importante, ya que como se mencionó anteriormente, la mayoría de los CaP se localizan en la zona periférica y pueden detectarse mediante tacto cuando el volumen es de unos 0,2 ml o mayor (11,22).

El diagnóstico definitivo, si el PSA y/o el tacto rectal lo indican, se puede realizar mediante biopsia guiada por **ecografía a través de acceso perianal o transrectal**, según preferencia o experiencia del urólogo (11).

Una vez obtenida la biopsia, un anatomopatólogo analiza la muestra y, si hay presencia tumoral, calcula el grado Gleason (11).

La escala Gleason es una clasificación que mide el índice de anormalidad del tejido prostático, para ello, toma como muestra dos áreas del cáncer que sean representativas (áreas con diferente grado). A cada una de ellas le da una puntuación del 1 al 5 (10,11).

- 1: si hay gran diferenciación, es decir, es muy parecido al tejido sano.
- 5: si hay mínima diferenciación, es decir, si no se parece nada al tejido sano.

Posteriormente, se suman ambos valores, pudiendo oscilar entre 2 a 10, siendo 2 el menos agresivo y 10 el más agresivo y dependiendo del resultado obtenido, la clasificación sería la siguiente (10,11):

- GX No se puede evaluar el grado de diferenciación.
- G1 Bien diferenciado (anaplasia débil): Gleason 2–4.
- G2 Moderadamente diferenciado (anaplasia moderada): Gleason 5–6.
- G3–4 Pobremente diferenciado/indiferenciado (marcada anaplasia): Gleason 7–10.

3.4. POSIBLES TRATAMIENTOS

El tratamiento del CaP es uno de los grandes dilemas de la medicina actual. La evidencia científica disponible no permite hacer recomendaciones absolutas para cada tipo de paciente. La decisión terapéutica debe tomarse teniendo en cuenta la edad del paciente, su estado de salud, el estadio de la enfermedad, la esperanza de vida, el grado de diferenciación histológica del tumor, los niveles de PSA, los potenciales beneficios asociados a cada modalidad terapéutica y los riesgos del tratamiento, incluidos los efectos sobre la calidad de vida. Las modalidades terapéuticas más habituales del CaP son la prostatectomía radical, la radioterapia (externa, braquiterapia o ambas), el tratamiento con ultrasonidos, la terapia hormonal y el seguimiento conservador (24).

PROSTATECTOMÍA RADICAL (PR)

Consiste en extirpar toda la próstata entre la uretra y la vejiga, así como la resección de ambas vesículas seminales junto con tejido adyacente. Se trata de un tratamiento estándar (los tratamientos estándar son reconocidos como los mejores y se proponen de manera sistémica en una situación concreta) cuyo objetivo es la erradicación de la enfermedad (10,11).

RADIOTERAPIA EXTERNA (RTE)

Es un tratamiento local cuyo propósito es destruir las células cancerosas por medio de una fuente radioactiva colocada en el exterior de la próstata. Es un tratamiento estándar del cáncer de próstata no metastásico (10).

BRAQUITERAPIA

Es un tratamiento local cuyo objetivo es destruir las células cancerosas por medio de una fuente radioactiva colocada en el interior de la próstata. La braquiterapia es una terapia alternativa cuyos candidatos más idóneos son los pacientes con CaP de bajo riesgo. Los resultados serían similares al uso de cirugía pero con menor morbilidad (10,11,25).

EL TRATAMIENTO POR ULTRASONIDOS FOCALIZADOS DE ALTA INTENSIDAD (HIFU)

Son ondas focalizadas mediante ultrasonidos que emitidas por un transductor producen daño tisular a través de efectos mecánicos y térmicos. El objetivo es calentar los tejidos por encima de 65 °C para que se destruyan por necrosis mediante coagulación. Es una alternativa (11).

HORMONOTERAPIA

La testosterona estimula el crecimiento de las células de la próstata, tanto si son normales como cancerosas. La hormonoterapia impide que la testosterona actúe. Es el tratamiento de elección en pacientes con cáncer metastásico (10,25).

VIGILANCIA (CON TRATAMIENTO DIFERIDO)

Ciertos cánceres de la próstata pueden evolucionar muy lentamente, sin producir síntomas en el paciente, especialmente en personas de edad avanzada. Por esto motivo, el médico puede proponer la vigilancia del tumor, lo que permite evitar los efectos secundarios de los tratamientos (10).

La evolución se vigila mediante exámenes clínicos y niveles de PSA (10).

LA ALIMENTACIÓN COMO TERAPIA ALTERNATIVA

El CaP puede ser tratado de diferentes formas, ya sea la cirugía mediante extirpación, la radioterapia o la simple vigilancia. Según el doctor Seignalet, en un análisis a 60.000 pacientes en el que se pudo comprobar la eficacia de las tres terapias, se mostró que la supervivencia a los 10 años era básicamente la misma, por lo que Seignalet recomienda la vigilancia combinada con la alimentación como terapia, evitando los efectos nocivos de las otras dos alternativas (7).

Sin embargo, la dieta no siempre es eficaz, pueden aparecer fracasos, pero, sin duda, nunca está de más en todos los casos (7):

- Como método preventivo, con aporte de vitaminas y de minerales, principalmente los que tienen acción antioxidante que se oponen a los radicales libres.
- Como tratamiento curativo, en asociación con los tratamientos clásicos (cirugía, quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia) y sólo cuando el resto de técnicas terapéuticas se ha suprimido, y se considera el cáncer en remisión.

3.5. LA ALIMENTACIÓN COMO TERAPIA ALTERNATIVA

El cáncer de próstata es una enfermedad diana ideal para la quimioprevención debido a que posee ciertas características muy específicas, entre ellas: la larga latencia, alta prevalencia, disponibilidad del marcador tumoral (PSA), dependencia endocrina, identificables lesiones pre-neoplásicas, y debido a que es una enfermedad muy heterogénea con un amplio subgrupo de pacientes con enfermedad no agresiva (11,26).

3.5.1. ALIMENTOS PERJUDICIALES

Son todos aquellos alimentos que, por sus propiedades, aumentan el riesgo de cáncer, entre los cuales se encuentran:

GRASAS SATURADAS Y TRANS

El consumo elevado de ácidos grasos saturados y ácidos omega-6 poli insaturados, principalmente, el ácido araquidónico y el linoleico se han asociado tanto a un aumento en la incidencia de CaP como a mayor mortalidad. Aunque, parece ser que las grasas saturadas en sí no son realmente cancerígenas, si no que se debe a las toxinas químicas que se encuentran en los métodos modernos de crianza intensiva que añaden aditivos a los piensos para aumentar la producción. No obstante, es recomendable limitar su consumo aun cuando su origen proviene de la ganadería ecológica para prevenir obesidad e hiperlipemia. En cuanto a las grasas trans, sí que deben evitarse por completo. (1).

PRODUCTOS LÁCTEOS

Algunos estudios muestran que los hombres que consumen más productos lácteos tienen un riesgo ligeramente mayor de cáncer de próstata (27), otros apuntan a que esta teoría se debe a que el aumento en los niveles de calcio produce una supresión de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ plasmático. Esta vitamina D parece tener un efecto inhibitorio en el crecimiento del cáncer de próstata (1, 28).

CARNE ROJA

La carne contiene elevadas concentraciones de ácido araquidónico, algunos productos derivados de este ácido han fomentado el cáncer de próstata en animales (1).

También, como se comentó anteriormente, se encuentran las aminas heterocíclicas que aparecen en la carne roja cocinada a altas temperaturas. Una vez ingerida, se acumulan en la glándula prostática, liberando radicales libres y produciendo la carcinogénesis (1,29).

CARBOHIDRATOS REFINADOS

Los azúcares refinados propios de ciertos alimentos como el azúcar blanco, las pastas blancas, el pan blanco, los refrescos o los pasteles también se han añadido a la lista de productos que aumentan el riesgo de cáncer prostático por una mayor biodisponibilidad del IGF-1 (1,30).

3.5.2. ALIMENTOS QUIMIOPREVENTIVOS

Una alimentación basada en la ingesta de forma variada de vegetales, frutas, cereales, pescados ricos en omega-3, carnes magras, que incluya fibra, especias y aceite de oliva son la base de una dieta quimiopreventiva, como es la dieta Mediterránea. También, la soja, procedente de la cultura japonesa tiene enormes beneficios (1,31,32).

FRUTAS Y HORTALIZAS

Contienen altas concentraciones de sustancias fotoquímicas, antioxidantes y fibra (32).

ANTIOXIDANTES

Un estudio mostró que la ingesta de vitaminas C y E, betacarotenos, selenio y zinc protegían contra el cáncer prostático (1).

Fitoestrógenos

Los isoflavonoides y los lignanos se asocian con una menor incidencia de cáncer de próstata (1).

Isoflavonas

Se ha demostrado que en los países asiáticos, la mortalidad por CaP es menor debido al consumo de grandes cantidades de soja. La soja contiene tres isoflavonoides: daidzeína, genisteína y gliciteína. Los estudios en animales demuestran que las isoflavonas, especialmente la genisteína, inhibe el crecimiento de cáncer de próstata (1,33-35).

Lignanos

Las semillas de lino, las frutas, las hortalizas y los cereales integrales poseen precursores de los lignanos que, tras la acción bacteriana, se transforman en lignanos (4).

Algunos estudios han demostrado que los enterolignanos y sus precursores dietéticos aumentan la apoptosis de las células del cáncer *in vivo*. Por otra parte, hay pocos datos disponibles sobre los efectos de los lignanos vegetales dietéticos en las células del cáncer de próstata, ya que las concentraciones de lignanos en los experimentos *in vitro* son claramente superiores a las que se encuentran en el suero humano, y por tanto, la relevancia de los resultados sigue siendo poca clara (36).

OTROS FLAVONOIDES

Silimarina

Se ha demostrado inhibición en el crecimiento celular y eficacia apoptótica frente al cáncer de próstata (37).

Quercetina

En un estudio se mostró que la quercetina tenía actividad apoptótica de las células cancerígenas y suprimía la angiogénesis. La angiogénesis es la formación de vasos sanguíneos procedentes del tumor, por medio de la secreción de varios factores del

crecimiento, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Básicamente, lo que hace la quercetina es inhibir la activación del factor de crecimiento (38).

Antocianos

Son los responsables de dar el color rojo a morado característico a algunos frutos como la uva, las fresas, los arándanos y las granadas. Presentan actividad antioxidante (4).

Carotenoides

Son los pigmentos que confieren el color amarillento o rojizo a ciertas hortalizas y frutas. Presentan actividad antioxidante y preventiva frente al cáncer. Un ejemplo es el licopeno (4).

El licopeno, presente en el tomate, también ha sido motivo de estudio. Se ha demostrado que induce a la apoptosis, tiene actividad antiproliferativa y antimetastásica y preventiva (35,39). Sin embargo, ningún estudio ha demostrado que ingerido en forma de suplemento disminuya el riesgo (1).

Terpenos

Algunas plantas aromáticas (alcaravea, perejil, menta...) y las coles contienen estas moléculas, capaces de detener algunas sustancias cancerígenas (4).

ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y ACEITE DE OLIVA

Una mayor ingesta de ácidos grasos omega-3 (presente en pescados grasos como el salmón o la caballa) está relacionada con una disminución en el riesgo de cáncer de próstata. Este efecto protector puede ser debido a su poder antiinflamatorio (1).

Es importante recalcar que en un cuerpo que está predispuesto a un exceso de inflamación crónica debida a una mala alimentación, el cáncer tiene mejores condiciones para crecer con mayor rapidez (1).

Por otro lado, el consumo de aceites vegetales sin refinar, ricos en fitoesteroles como el aceite de oliva, también parecen tener efecto protector frente al CaP (40).

No obstante, aunque cada uno de los componentes mencionados anteriormente tiene propiedades beneficiosas, la acción sinérgica y la interacción de un amplio espectro de micro-nutrientes es la razón más probable de los efectos preventivos frente al cáncer de próstata y no la acción aislada de uno de ellos (1).

La granada es una fruta bastante desconocida para el consumidor, sin embargo, posee una serie de nutrientes que le confieren propiedades muy beneficiosas para la salud (41).

Actualmente, la granada se cultiva en países del Mediterráneo, tales como España, Grecia y norte de África, durante los meses comprendidos entre septiembre y enero, aunque los mejores meses para su consumo son octubre, noviembre y diciembre (41).

Tabla 2. Composición media de la granada en 100g de producto comestible

Constituyente	Concentración
Agua (g)	82,5
Fibra alimentaria (g)	3,1
Proteínas (g)	0,7
Lípidos (g)	0,6
Hidratos de carbono (g)	16,7
Glucosa	7,2
Fructosa	7,9
Sacarosa	1,0
Minerales (mg)	
Sodio	7,0
Potasio	290,0
Calcio	8,0
Magnesio	3,0
Fósforo	17,0
Hierro	0,5
Vitaminas (mg)	
Tiamina (B1)	0,05
Riboflavina (B2)	0,02
Ácido ascórbico (C)	7,0
Nicotinamida (niacina)	0,3
Ácidos orgánicos (g)	0,77
Ácido málico	0,1
Ácido cítrico	0,5

Fuente: *La granada. Alimento rico en polifenoles, antioxidantes y bajo en calorías* (41)

Desde el punto de vista nutricional, la granada contiene una gran cantidad de hidratos de carbono (en forma de azúcares), superior a la mayoría de las frutas. En cuanto a las proteínas, suponen un 1% de su composición total y un 0,3% son grasas (35).

Es rica en vitaminas C, E y B6, conteniendo cantidades significativas de de B1, B2, y niacina. Sin embargo, no contiene betacarotenos (35).

En cuanto a los minerales, posee bastante potasio y aporta cantidades considerables de calcio, magnesio, fósforo y hierro, siendo más pobre en sodio (41).

Por otro lado, posee unos compuestos llamados fitoquímicos. *“Los fitoquímicos son metabolitos secundarios de las plantas que poseen efectos beneficiosos para la salud aunque no sean considerados nutrientes esenciales”*. Las plantas les producen como mecanismo de protección frente a ciertos agentes externos como la radiación ultravioleta, patógenos... (15).

Se ha demostrado que el consumo de dietas ricas en fitoquímicos disminuye el riesgo de desarrollar ciertas enfermedades cancerígenas, inflamatorias, cardiovasculares o neurodegenerativas (15).

Se han encontrado más de 100 compuestos fitoquímicos en la granada. Aunque la mayor parte se encuentran en la fruta, no se debe obviar que también les hay en menor cantidad en otras partes del árbol. Algunos de los fitoquímicos presentes son: los a-flavonoides como las antocianinas y antocianidinas, b-flavonoides como el luteolin y la quercetina y los c-taninos como los elagitaninos y glotaninos (15).

4.1. COMPONENTES DE LA GRANADA Y SUS EFECTOS BENEFICIOSOS.

En primer lugar, la granada presenta taninos, que se encuentran en pequeña cantidad siendo más abundantes en la corteza y en las láminas o tabiques amarillos que separan los granos. Poseen acción astringente y antiinflamatoria en las mucosas del tracto digestivo (35).

La granada también contiene ácido cítrico que le confiere ese sabor ácido y favorable sobre el intestino ya que contribuye a regenerar la flora intestinal y, además, fomenta la eliminación de ácido úrico y sus sales a través de la orina (35,41).

Por otro lado, están las antocianinas, como la delfinidina, la cianidina, y pelargonidina. Son los pigmentos vegetales de color rojizo perteneciente al grupo de los flavonoides. Actúan como antiséptico y antiinflamatorio, así como antioxidante, por su actividad captadora de radicales libre que actúa frente al envejecimiento y la degeneración cancerosa (35,41,42).

Pero sin duda, son las punicalaginas (unos elagitaninos) las que poseen mayor capacidad de captación de radicales libres, siendo responsables del 50% de esta actividad en el zumo de granada (41).

Otro componente es la peletierina, un alcaloide con acción vermífuga, es decir, antiparasitaria. Está presente en la corteza y las láminas (41).

Muy importante es la quercetina, que como se dijo anteriormente, tiene actividad anticancerígena, por su actividad apoptótica y supresión de la angiogénesis (38).

Además, el aceite de semilla de granada y los polifenoles en el zumo fermentado han demostrado retardar la oxidación y la síntesis de prostaglandinas, e inhibir la proliferación de células de cáncer de mama y la invasión. Conjuntamente, promueven la apoptosis de las células del cáncer de mama (42).

Por último, resaltar que el hecho de que sea rica en agua y baja en sodio, le aporta propiedades diuréticas y depurativas, por lo que se puede recomendar a los hipertensos (41).

4.2. LA GRANADA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

EFFECTOS ANTIPROLIFERATIVOS Y PRO-APOPTOSIS

Varios estudios han demostrado que diferentes partes de la granada tienen efecto antiproliferativo. En un estudio se mostró que varios extractos de la granada inhibían la proliferación de algunas líneas celulares de cáncer prostático hormono-sensible y hormono-resistente. Y, por el contrario, las células prostáticas normales no se veían afectadas (15).

En el estudio realizado por Malik et al. evaluaron el efecto antiproliferativo y pro-apoptosis del extracto de granada en células muy agresivas de cáncer hormono-resistentes y observaron inhibición del crecimiento celular de forma dosis-dependiente e inducción a la apoptosis. Todo esto se debió a que se conseguía descenso en la expresión de la proteína del gen anti-apoptosis y aumento de la expresión de la proteína del gen pro-apoptosis (42).

Un experimento, en el que se administraban células de CaP en ratones atímicos, dio como resultado una inhibición significativa del crecimiento tumoral con una reducción significativa en la secreción de PSA en el suero (42).

En otro estudio, también, se observaron resultados similares en cuanto a la inhibición del crecimiento *in vitro* e *in vivo* de células de CaP (43).

Todos estos resultados sugieren que el consumo de granada puede enlentecer el crecimiento celular del CaP, prolongando y mejorando la calidad de vida de los pacientes (15).

EFFECTOS SOBRE EL FACTOR NUCLEAR KB (NF-KB)

El NF- κ B es uno de los factores de transcripción que se activa como respuesta a varios estímulos, entre ellos, los carcinógenos. El CaP es uno de los tumores en los que se ha demostrado la activación del NF-KB, que representa un factor de riesgo independiente de recidiva tumoral tras la PR (15).

Retting et al demostraron en su estudio que la granada inhibía el NF-KB y la viabilidad celular en células de cáncer de próstata *in vitro* (44).

EFFECTOS SOBRE LA ANGIOGÉNESIS

La angiogénesis, como se vio anteriormente, es la vascularización desorganizada del tejido canceroso, como consecuencia de una hipoxia (15).

En un estudio, Sartippour et al vieron como el extracto de granada inhibió la proliferación de las células endoteliales tanto en condiciones normales como hipóxicas e inhibió la proliferación de las células de CaP hormono-sensibles (45).

En su experimento *in vivo* se implantaron células cancerígenas de CaP humano en ratones con inmunodeficiencia severa combinada (SCID) y se les administró por vía oral 5 días a la semana durante 40 semanas extracto de granada o un líquido que actuó de control. La dosis que recibieron equivalía a 320 ml de zumo de granada en humanos. A las 4 semanas se observó una reducción significativa del volumen tumoral y de la densidad de los vasos sanguíneos en los que ingirieron el extracto de granada mientras que la concentración del VEGF fue significativamente superior en los animales control (45).

EFFECTO SOBRE LA INVASIÓN TUMORAL

La infiltración de tejidos vecinos es mediada por enzimas proteolíticas como las metaloproteinasas que son secretadas por las células tumorales. El extracto de granada ha mostrado ser eficaz en la inhibición de la expresión de metaloproteinasas, a través de la inhibición de NF-KB (46).

En un estudio, fueron analizados *in vitro* varios componentes de la granada (ácido elágico, ácido cafeico, luteolina y ácido punícico) que actuaron como inhibidores potenciales de la invasión de células de CaP humano hormono-resistente a través de una membrana artificial. Es importante señalar que aunque por separado inhibieron significativamente la invasión, cuando se utilizaban de forma conjunta se observaba efecto supra-aditivo, es decir, mucho mayor (47).

4.2.1. RESULTADOS QUE SUGIEREN LA APLICACIÓN DEL ZUMO DE GRANADA AL CÁNCER DE PRÓSTATA

ESTUDIO 1

Pantuck et al. realizaron un estudio para determinar la eficacia del zumo de granada en el cáncer de próstata. Para ello, obtuvieron determinaciones del PSA en los pacientes con CaP 6 meses antes de empezar el estudio. Posteriormente, se les administró ocho onzas de zumo de granada al día por vía oral (equivalente a 570 mg de ácido gálico polifenólico al día) hasta la progresión de la enfermedad. Los pacientes fueron seguidos durante tres meses, analizando PSA sérico, y recogiendo sangre y orina para los estudios de laboratorio (48).

El criterio de valoración principal de este estudio fue el efecto de las variables PSA, como el cambio en el tiempo de duplicación y otros biomarcadores.

La forma de obtener el zumo de granada fue la siguiente:

Las granadas fueron cosechadas a mano, lavadas, refrigeradas a 4 ° C, y se almacenó en tanques. A continuación, la fruta fue aplastada, exprimida, y tratada enzimáticamente con pectinasa para obtener el jugo y subproductos, que incluía las cáscaras internas y externas y las semillas. El zumo de granada se filtró, se pasteurizó, se concentró, y se almacenó a -20 ° C hasta su uso (48).

De los pacientes incluidos, 68% fueron tratados originalmente con PR, 10% con RTE, 10% con braquiterapia, 7% con cirugía y radiación y 5% con crioterapia.

Dieciséis de los cuarenta y seis pacientes (35%) mostraron una reducción en las cifras de PSA. En cuatro casos el PSA descendió más del 50%. El tiempo de duplicación del PSA aumentó significativamente, desde una media de 15 meses al comienzo del estudio a 54 meses.

Estos resultados sugieren que el zumo de granada es efectivo para retrasar la evolución del cáncer en pacientes en los que ha fracasado el tratamiento inicial (48).

ESTUDIO 2

Adhami et al. realizaron un estudio para comprobar el efecto del extracto de granada contra el desarrollo del CaP en ratones transgénicos (49).

Se utilizaron 30 ratones transgénicos a los que previamente se les había implantado células cancerígenas y se les dividió en tres grupos de forma aleatoria.

Para obtener el extracto de granada se hizo lo siguiente:

Se utilizaron granadas frescas, se pelaron y la parte comestible se exprimió en una solución que contenía un 70% de acetona y un 30% de agua destilada. Este extracto se filtró a través de un papel especial, se condensó, se liofilizó y se conservó a 4°C.

El primer grupo, que era el control, recibió agua potable normal, los otros dos grupos recibieron agua y extracto de granada en dosis diferentes. La dosis que recibieron el segundo y tercer grupo equivaldría a 250 ml y 500 ml de jugo de granada extraído de una o dos granadas respectivamente.

El peso corporal, la dieta y el consumo de agua se registraron semanalmente durante todo el estudio.

Por otro lado, durante el estudio, se escogieron al azar a 5 ratones de cada grupo y se les tomaron imágenes por resonancia magnética a las 12, 20 y 34 semanas. Se pretendía ver el crecimiento y tamaño del tumor.

Al final del estudio, se obtuvo sangre procedente del plexo retro-orbital. También, se retiró el aparato urinario de los ratones y se pesó, para comprobar el crecimiento tumoral.

Los resultados obtenidos a las 20 semanas fueron los siguientes:

- El 100% de los ratones control desarrollaron tumores palpables.
- En el segundo grupo, sólo el 30%.
- En el tercer grupo, el 20 %.

A las 34 semanas:

- En el segundo grupo, el 70%.
- En el tercer grupo, el 50%.

Respecto a la metástasis:

- El primer grupo, desarrolló metástasis un 30% y un 90% en las 20 y 34 semanas respectivamente.
- Por el contrario, en los otros dos grupos, ninguno de los ratones desarrolló metástasis a las 20 semanas y sólo un 20% a las 34 semanas.

En cuanto al peso del aparato urinario, si que hubo diferencias significativas en los tres grupos, lo que sugiere un efecto dosis-dependiente.

La conclusión a la que llegaron es que la granada inhibe significativamente el crecimiento y progresión del cáncer de próstata y la metástasis (49).

Además, se pudo comprobar que no había habido ningún efecto adverso secundario a la administración oral de extracto de granada (49).

Muchas veces, el propio paciente con cáncer de próstata no participa en su tratamiento, ya que éste sólo está relacionado con técnicas como la radioterapia, la cirugía o la hormonoterapia.

Sin embargo, es interesante fomentar otras terapias como la alimentación, que abre una nueva etapa en la que el paciente ya no es un sujeto pasivo. Esto es clave para aumentar su motivación y animarle a mejorar su dieta, incluyendo alimentos que resulten beneficiosos y ayuden a reducir la progresión de la enfermedad.

Este enfoque es ideal para el CaP porque se diagnostica normalmente en hombres mayores de 50 años y, por lo tanto, incluso un modesto retraso en la progresión de la enfermedad podría mejorar significativamente la calidad de vida de estos pacientes.

Por ello, se han realizado múltiples estudios cuyo objetivo es analizar los alimentos más adecuados a esta patología.

Uno de los más estudiados ha sido la granada que ha demostrado ser útil en el tratamiento del CaP. Esto se debe a sus efectos antiproliferativos, pro-apoptóticos y anti-angiogénicos que explican su capacidad anticancerígena. No obstante, hacen falta más estudios en humanos para confirmar, de forma indiscutible, su uso como tratamiento.

Lo que sí se sabe es que siempre es recomendable ya que, además, tiene otras propiedades terapéuticas, como es su poder antioxidante, antiinflamatorio, su capacidad de regulación de los niveles de glucosa, colesterol y triglicéridos y de disminución de la tensión arterial.

Teniendo en cuenta lo anterior, los enfermeros, cualificados para ello, pueden contribuir, mediante EpS, a ampliar los conocimientos de los usuarios que acuden a la consulta de AP en materia de prevención y tratamiento del CaP. Además, no son meros informadores, si no que deben motivar y ayudar al paciente, fomentando su autonomía e implicación durante todo el proceso.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Cheetham P, Katz A. La dieta y el cáncer de próstata - Un enfoque holístico a la gestión. *Arc Esp Urol* 2011;64(8):720-735.
- (2) Incidencia del cáncer de próstata. 2012; Available at: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/cancerdeprostata/Paginas/incidencia.aspx>. Accessed 4/8/2013, 2013.
- (3) Van Poppel H, Tombal B. Chemoprevention of prostate cancer with nutrients and supplements. *Cancer Manag Res* 2011;3:91-100.
- (4) Hernandez Ramos F. Que tus alimentos sean tu medicina. 2ª ed. Barcelona: Sirio; 2003.
- (5) OMS | Nutrición. 2013; Available at: <http://www.who.int/topics/nutrition/es/>. Accessed 4/18/2013, 2013.
- (6) 5 al día: Concepto de Alimentación, Nutrición y Dietética. Available at: http://www.5aldia.org/v_5aldia/apartados/apartado.asp?te=192. Accessed 5/10, 2013.
- (7) Seignalet J. La alimentación, la 3ª medicina. 1ª ed. Barcelona: RBA Libros; 2004.
- (8) Joshi AD, Corral R, Catsburg C, Lewinger JP, Koo J, John EM, et al. Red meat and poultry, cooking practices, genetic susceptibility and risk of prostate cancer: results from a multiethnic case-control study. *Carcinogenesis* 2012 Nov;33(11):2108-2118.
- (9) Thibodeau G, Patton K. Estructura y función del cuerpo humano. 13ª ed. Barcelona: Elsevier; 2008.
- (10) Grupo de trabajo de la Guía de práctica Clínica sobre tratamiento de cáncer de próstata. Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de Cáncer de Próstata. 1ª ed. Madrid: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2008.
- (11) Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Mottet N, et al. Guía clínica sobre el cáncer de próstata. 2010.
- (12) Herold DM, Hanlon AL, Movsas B, Hanks GE. Age-related prostate cancer metastases. *Urology* 1998;51(6):985-990.
- (13) Gronberg H, Damber JE, Jonsson H, Lenner P. Patient age as a prognostic factor in prostate cancer. *J Urol* 1994;152(3):892-895.
- (14) Austin JP, Convery K. Age-race interaction in prostatic adenocarcinoma treated with external beam irradiation. *Am J Clin Oncol* 1993 Apr;16(2):140-145.

- (15) Chéchile GE. Utilidad de la granada en los pacientes urológicos.
- (16) Conchillo M., Prieto J., Quiroga J.. Factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-I) y cirrosis hepática. Rev. esp. enferm. dig. [revista en la Internet]. 2007 Mar [citado 2013 Jun 03] ; 99(3): 156-164. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082007000300007&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4321/S1130-01082007000300007>.
- (17) Rodríguez-López MR, Baluja-Conde IB, Bermúdez-Velásquez S. Patologías benignas de la próstata: prostatitis e hiperplasia benigna. Rev Biomed 2007;18:47-59.
- (18) Pronóstico (supervivencia y mortalidad) del cáncer de próstata. 2012; Available at: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/cancerdeprostata/Paginas/pronostico.aspx>. Accessed 4/19/2013, 2013.
- (19) Sanitaria P. La situación del cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo 2005.
- (20) Tipos de cánceres de próstata. 2012; Available at: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/cancerdeprostata/Paginas/tipos.aspx>. Accessed 4/19/2013, 2013.
- (21) Velasco Palma A. Manejo del cáncer de próstata, avanzado, recidivado; Handling of the prostatic cancer, advanced, relapsed. Bol.Esc.Med 1998;27(2):116-120.
- (22) PSA y Cáncer de próstata | Clínica Universidad de Navarra. 2011; Available at: <http://www.cun.es/area-salud/pruebas-diagnosticas/psa-cancer-prostata>. Accessed 4/19/2013, 2013.
- (23) Schröder F, Hugosson J, Roobol M, Tammela T, Ciatto S, Nelen V. Validez del PSA como prueba de cribado en el cáncer de próstata . GCS 2009 Otoño;11(3):114-115.
- (24) López de la Fuente, J., Mínguez Viadel S. Prostatectomía radical laparoscópica extraperitoneal. Enfuro 2011 Marzo(117):19-21.
- (25) MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica PRÓSTATA EN PERSONAS DE 15 AÑOS Y MÁS Minsal, 2010.
- (26) Cimino S, Sortino G, Favilla V, Castelli T, Madonia M, Sansalone S, et al. Polyphenols: key issues involved in chemoprevention of prostate cancer. Oxid Med Cell Longev 2012;2012:632959.
- (27) Brandstedt J, Almquist M, Manjer J, Malm J. Vitamin D, PTH, and calcium and the risk of prostate cancer: a prospective nested case-control study. Cancer Causes Control 2012 Aug;23(8):1377-1385.

- (28) Chan JM, Stampfer MJ, Ma J, Gann PH, Gaziano JM, Giovannucci EL. Dairy products, calcium, and prostate cancer risk in the Physicians' Health Study. *Am J Clin Nutr* 2001 Oct;74(4):549-554.
- (29) Joshi AD, Corral R, Catsburg C, Lewinger JP, Koo J, John EM, et al. Red meat and poultry, cooking practices, genetic susceptibility and risk of prostate cancer: results from a multiethnic case-control study. *Carcinogenesis* 2012 Nov;33(11):2108-2118.
- (30) Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ, Ferrucci L, Carter HB, et al. Insulin-like growth factors, their binding proteins, and prostate cancer risk: analysis of individual patient data from 12 prospective studies. *Ann Intern Med* 2008 Oct 7;149(7):461-71, W83-8.
- (31) Fundación dieta mediterránea. 2013; Available at: <http://dietamediterranea.com>. Accessed 4/8/2013, 2013.
- (32) Contenido Home. 2008; Available at: http://www.antioxidantes.com.ar/Art_2_jul-ago-sep_2008.htm. Accessed 4/8/2013, 2013.
- (33) Adlercreutz H. Phytoestrogens: epidemiology and a possible role in cancer protection. *Environ Health Perspect* 1995;103(Suppl 7):103.
- (34) Farhan H, Wahala K, Adlercreutz H, Cross HS. Isoflavonoids inhibit catabolism of vitamin D in prostate cancer cells. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2002 Sep 25;777(1-2):261-268.
- (35) Pamplona Roger J. Enciclopedia de los alimentos y su poder curativo. Tomo 2. 1ª ed. Madrid: Safeliz; 1999.
- (36) Saarinen NM, Tuominen J, Pylkkanen L, Santti R. Assessment of information to substantiate a health claim on the prevention of prostate cancer by lignans. *Nutrients* 2010 Feb;2(2):99-115.
- (37) Karimi Gholamreza V, Lari P, Rashedinia M. "Silymarin", a promising pharmacological agent for treatment of diseases. *Iranian journal of basic medical sciences* 2011.
- (38) Pratheeshkumar P, Budhraj A, Son YO, Wang X, Zhang Z, Ding S, et al. Quercetin inhibits angiogenesis mediated human prostate tumor growth by targeting VEGFR- 2 regulated AKT/mTOR/P70S6K signaling pathways. *PLoS One* 2012;7(10):e47516.
- (39) Sporn MB, Liby KT. Is Lycopene an Effective Agent for Preventing Prostate Cancer? *Cancer Prev Res (Phila)* 2013 Mar 12.
- (40) Psaltopoulou T, Kostis RI, Haidopoulos D, Dimopoulos M, Panagiotakos DB. Olive oil intake is inversely related to cancer prevalence: a systematic review and a meta-analysis of 13,800 patients and 23,340 controls in 19 observational studies. *Lipids Health Dis* 2011 Jul 30;10:127-511X-10-127.

(41) García-Viguera C, Pérez Vicente A. La granada. Alimento rico en polifenoles antioxidantes y bajo en calorías. *ANS* 2004;11(4):113-120.

(42) Malik A, Afaq F, Sarfaraz S, Adhami VM, Syed DN, Mukhtar H. Pomegranate fruit juice for chemoprevention and chemotherapy of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005 Oct 11;102(41):14813-14818.

(43) Seeram NP, Aronson WJ, Zhang Y, Henning SM, Moro A, Lee RP, et al. Pomegranate ellagitannin-derived metabolites inhibit prostate cancer growth and localize to the mouse prostate gland. *J Agric Food Chem* 2007 Sep 19;55(19):7732-7737.

(44) Rettig MB, Heber D, An J, Seeram NP, Rao JY, Liu H, et al. Pomegranate extract inhibits androgen-independent prostate cancer growth through a nuclear factor-kappaB-dependent mechanism. *Mol Cancer Ther* 2008 Sep;7(9):2662-2671.

(45) Sartippour MR, Seeram NP, Rao JY, Moro A, Harris DM, Henning SM, et al. Ellagitannin-rich pomegranate extract inhibits angiogenesis in prostate cancer in vitro and in vivo. *Int J Oncol* 2008 Feb;32(2):475-480.

(46) Ahmed S, Wang N, Hafeez BB, Cheruvu VK, Haqqi TM. Punica granatum L. extract inhibits IL-1beta-induced expression of matrix metalloproteinases by inhibiting the activation of MAP kinases and NF-kappaB in human chondrocytes in vitro. *J Nutr* 2005 Sep;135(9):2096-2102.

(47) Lansky EP, Harrison G, Froom P, Jiang WG. Pomegranate (Punica granatum) pure chemicals show possible synergistic inhibition of human PC-3 prostate cancer cell invasion across Matrigel. *Invest New Drugs* 2005 Mar;23(2):121-122.

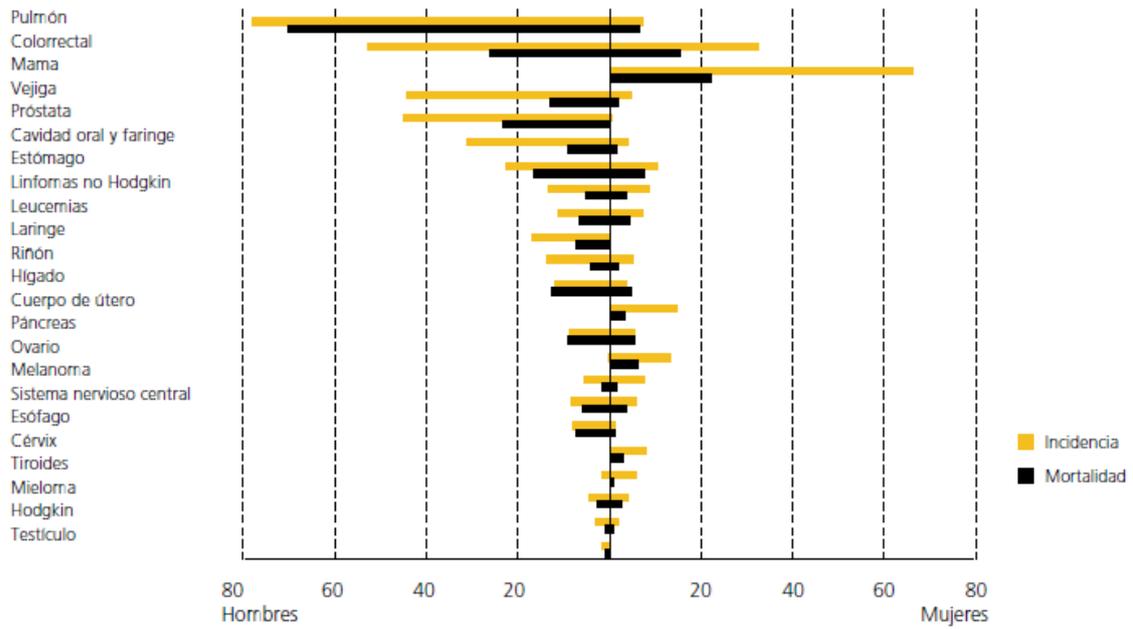
(48) Pantuck AJ, Leppert JT, Zomorodian N, Aronson W, Hong J, Barnard RJ, et al. Phase II study of pomegranate juice for men with rising prostate-specific antigen following surgery or radiation for prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2006 Jul 1;12(13):4018-4026.

(49) Adhami VM, Siddiqui IA, Syed DN, Lall RK, Mukhtar H. Oral infusion of pomegranate fruit extract inhibits prostate carcinogenesis in the TRAMP model. *Carcinogenesis* 2012 Mar;33(3):644-651.

Foto portada.

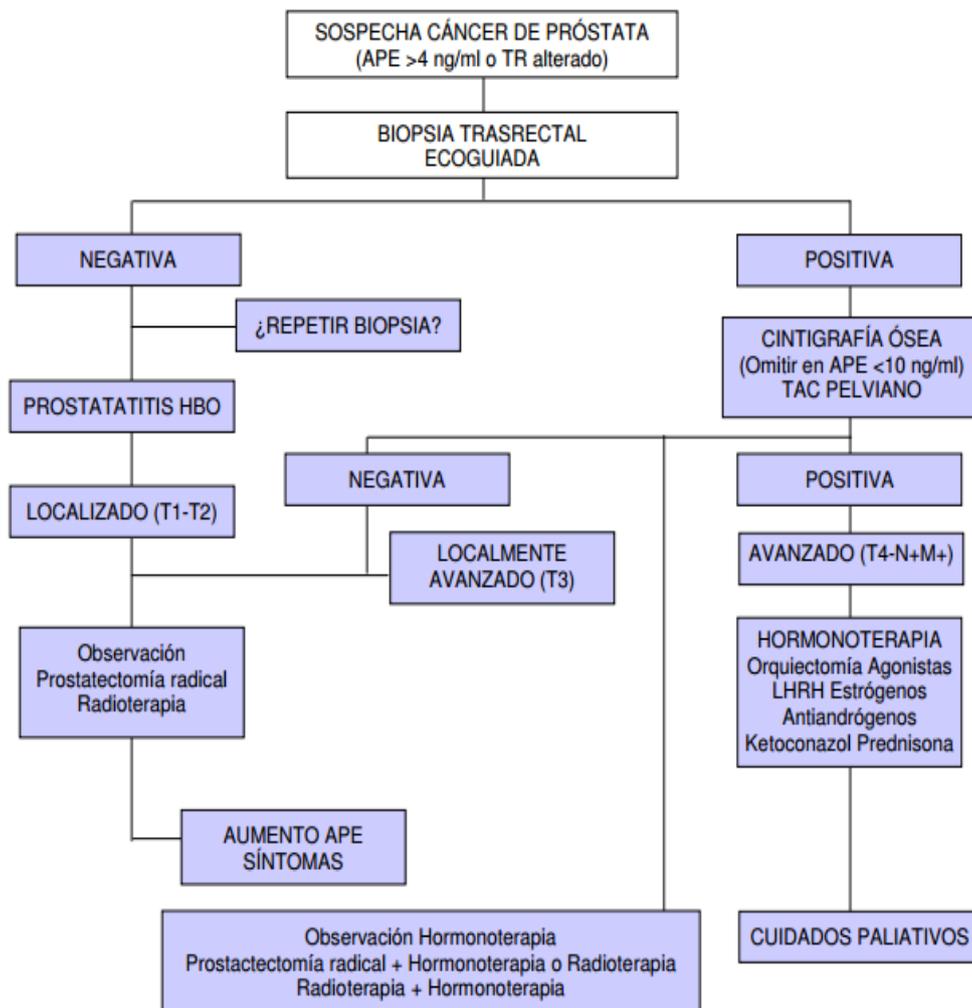
(50) abc.es. La granada, la fruta que es una bomba de salud - Informe21.com. 2013; Available at: <http://informe21.com/salud-y-bienestar/granada-la-fruta-que-es-una-bomba-de-salud>. Accessed 5/6/2013, 2013.

Anexo 1: Incidencia y mortalidad por cáncer en hombres y mujeres en España en 1999



Fuente: *La situación del cáncer en España (19)*

Anexo 2: Flujograma desde la sospecha hasta la paliación del CaP



Fuente: *Guía clínica Cáncer de Próstata en personas de 15 años y más* (25)