

VALORACIÓN Y PROPUESTA DE INTERVENCIÓN A PARTIR DEL CONSUMO DE ZUMO DE GRANADA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA

GRADO EN CIENCIAS DE LA ACTIVIDAD FÍSICA Y EL DEPORTE

Universidad Miguel Hernández de Elche



Alumno: Alejandro Sánchez Naharro

Tutor académico: Enrique Roche Collado

ÍNDICE

1. Contextualización.....	3
2. Revisión Bibliográfica.....	5
3. Propuesta de Intervención.....	7
4. Conclusiones.....	8
a. Análisis de la información proporcionada en la base de datos del Dr Chechilé.....	8
b. Estratificación provisional.....	9
c. Selección definitiva de los pacientes.....	10
d. Evolución temporal de los niveles de PSA en los distintos pacientes.....	12
i. Pacientes de riesgo bajo y sin tratamiento.....	13
ii. Pacientes de riesgo bajo y sometidos a radioterapia.....	14
iii. Pacientes de riesgo moderado y sin tratamiento.....	14
iv. Pacientes de riesgo moderado y sometidos a radioterapia.....	16
e. Análisis de los resultados.....	18
5. Bibliografía.....	19

CONTEXTUALIZACIÓN

El estudio se desarrolla en la Clínica Nuestra Señora del Remedio, situada en Barcelona. Esta clínica es un centro sanitario privado propiedad del Instituto de Religiosas de San José de Girona.

La base de datos inicial para poder plantear una intervención ha sido proporcionada por médicos responsables del área de Urología de la propia clínica, coordinados por el Dr. Gilberto Chechilé Toniolo, Doctor por la Facultad de Medicina de la Universidad de la República Oriental de Uruguay, Licenciado en Medicina y Cirugía, especialista en Cirugía General y Urología y Director del Instituto Médico Tecnológico y del Instituto Universitario Dexeus de Enfermedades Prostáticas.

La próstata es una glándula pequeña que forma parte del sistema reproductor del hombre. Es casi del tamaño y forma de una nuez y está ubicada en la parte inferior de la pelvis, debajo de la vejiga y casi enfrente del recto. Ayuda a producir el semen, el fluido lechoso que transporta los espermatozoides desde los testículos hasta el pene durante la eyaculación del varón. La próstata rodea parte de la uretra, un tubo que conduce la orina desde la vejiga al exterior a través del pene (Instituto Nacional del Cáncer, 2016).

El cáncer de próstata es el segundo tipo de cáncer más frecuente entre los varones con aproximadamente 899.000 nuevos casos al año en el mundo. Afecta a hombres de avanzada edad y algunos de sus síntomas pueden incluir problemas para orinar, dolor o dificultad para iniciar o detener el flujo de orina, dolor en la parte baja de la espalda y dolor al eyacular.

El cáncer de próstata se determina mediante tacto rectal (TR), concentración de Antígeno Prostático Específico (PSA) en sangre y ecografía transrectal (ETR). El valor de PSA como variable independiente es el mejor factor predictivo de cáncer para completar los hallazgos sospechosos en el TR o la ETR.

Para el estudio se ha analizado un grupo de 28 sujetos con altos niveles de PSA diagnosticados. Los altos niveles de PSA se completan con dos parámetros más:

- Escala D'Amico: informa acerca de la gravedad del tumor sobre datos obtenidos de la biopsia y de analíticas, sin tener una visión global del tumor.
- Escala Gleason biopsia: informa sobre el riesgo de mortalidad por presencia de células de adenocarcinoma.

La necesidad de una biopsia de próstata se determina en función de la concentración de PSA, un TR sospechoso o ambos. También debe tenerse en cuenta la edad biológica del paciente, las posibles enfermedades concomitantes y las consecuencias terapéuticas. Aun así, el primer valor elevado de PSA no debería conllevar una biopsia inmediata. El valor de PSA debe comprobarse al cabo de unas semanas con el mismo análisis en condiciones normalizadas utilizando los mismos métodos. Si los resultados del diagnóstico son indicativos de nuevo de un cierto grado de gravedad, se pasa a la fase siguiente: la prostatectomía.

La prostatectomía consiste en la extracción de la glándula prostática y algunos tejidos alrededor de esta para un mejor análisis de la misma. Una vez realizada la prostatectomía se aplica la escala Gleason a la pieza extraída y la escala para valorar el Estadío Patológico:

- La escala Gleason a la pieza completa sigue el mismo criterio que la escala Gleason Biopsia, es decir, la existencia de más de un 5% de células tumorales en las zonas analizadas.
- El Estadío Patológico sigue los criterios de clasificación TGM (Tumor-Ganglios-Metástasis).

Tras la cirugía, los pacientes son controlados mediante determinaciones periódicas de los niveles circulantes de PSA. Si con el paso del tiempo los pacientes sufren una recidiva, el urólogo decide la aplicación de radioterapia, hormonoterapia u otro tipo de tratamiento. Al mismo tiempo, desde la clínica se inicia la toma de zumo de granada junto con su correspondiente seguimiento en el que se van midiendo los valores de PSA del paciente de forma periódica. En el momento en que se inicia la toma de zumo de granada se vuelve a medir el PSA del paciente, siempre intentando llevar un seguimiento lo más exhaustivo posible.

Cabe destacar que la tipología del cáncer de próstata es muy heterogénea por lo que los datos de los pacientes que aparecen en la base de datos empleada son muy variables.



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Existen muy pocos estudios de intervención en humanos que investiguen el efecto del consumo de zumo de granada sobre el cáncer de próstata.

El estudio de Pantuck y col (2006) es una intervención en fase II en la que intervienen 46 voluntarios en los que se produce un aumento del PSA tras diversos tratamientos (68% prostatectomía y el resto radioterapia con o sin prostatectomía). Los pacientes presentaban un rango de PSA= 0,2-5 ng/mL y una puntuación Gleason ≤ 7. Los pacientes bebían 240 mL de zumo de granada (570 mg de equivalentes de ácido gálico) diariamente. Se determinó la evolución del PSA por el tiempo medio de doblaje (PSADT). Esto implicaba que era necesario hacer al menos 3 determinaciones de PSA durante un periodo de 6 meses antes de suministrar el zumo para poder determinar este parámetro. Por otro lado, el suero de los pacientes fue utilizado además para determinar diversos parámetros in vitro como proliferación y apoptosis en células cultivadas LNCaP (una línea comercial de células humanas de carcinoma de próstata) y marcadores de desequilibrio oxidativo, como peróxidos lipídicos y niveles de NO. Los resultados mostraron que el PSADT se incrementaba significativamente de 15 meses en la fase basal a 54 meses durante el consumo de zumo de granada. La prueba de consumo fue la detección de ácido elágico en la orina de los participantes. Este descenso parece ser debido al consumo de zumo ya que los niveles de hormonas que podrían influir sobre la hiperplasia de la próstata (testosterona, estradiol, globulina de unión a hormonas sexuales, dehidroepiandrosterona, androstenediona y factor de crecimiento análogo a la insulina) no presentaron cambios significativos antes y durante el tratamiento con zumo de granada.

Algunos puntos a tener en cuenta en este estudio (Pantuck et al, 2006) se nombran a continuación:

- No hay homogeneidad de tratamiento. El 68% se sometió a prostatectomía, pero el artículo no discute ni se centra en los resultados de este subgrupo en particular.
- No hay un grupo control (placebo o que no ingiera zumo de granada).
- No hay dosis respuesta, es decir, se ignora el hecho de que si se consumiera más zumo, el PSADT sería mayor.
- No hay datos sobre el tejido prostático que indiquen que el zumo de granada ha accedido al mismo, tal y como se documenta en el trabajo de González-Sarrías (2010).
- Por otro lado, el PSADT parece no ser el parámetro más adecuado para controlar la evolución del tumor. Se ha visto que el PSADT puede aumentar incluso en ausencia de tratamiento (Kroeger et al, 2013). Un grupo control hubiera permitido una mejor interpretación.

Además, existen 2 estudios (Freedland et al, 2013) (Paller et al, 2013) en los que administran un concentrado comercial que contiene 1000 mg/cápsula de polifenoles derivados de la granada (POMx).

En el estudio de Freedland (2013) intervienen 70 voluntarios distribuidos en un grupo placebo y otro que tomaba 2 cápsulas de POMx durante 4 semanas antes de realizar una prostatectomía. El tejido extraído es analizado para diversos parámetros como metabolitos de la granada, marcadores de desequilibrio oxidativo y marcadores de proliferación y apoptosis. Aunque se detectó urolitina A (derivado del metabolismo de los polifenoles del extracto) en los tejidos aislados, no se observaron cambios significativos a nivel de desequilibrio oxidativo. Tampoco se hizo un seguimiento de los pacientes tras la intervención. Los autores concluyen que es necesario administrar el extracto más allá de las 4 semanas para ver cambios significativos en otros parámetros.

El estudio de Paller (2013) es un estudio multicéntrico en fase II en el que participaron 108 voluntarios. Los pacientes tenían una puntuación Gleason ≤ 7 , lo que implica un riesgo bajo-moderado. El diagnóstico se hizo por biopsia o en el propio tumor tras la prostatectomía. Los voluntarios consumieron 1-3 g de POMx desde el momento del diagnóstico. Se realizó un seguimiento completo con analíticas (donde se determinaban hormonas que pudieran influir en la hipertrofia prostática) y cuestionarios sobre hábitos y estilo de vida. El resultado más significativo fue que el consumo de POMx duplicaba el PSADT de 12 meses a 19 meses aproximadamente.

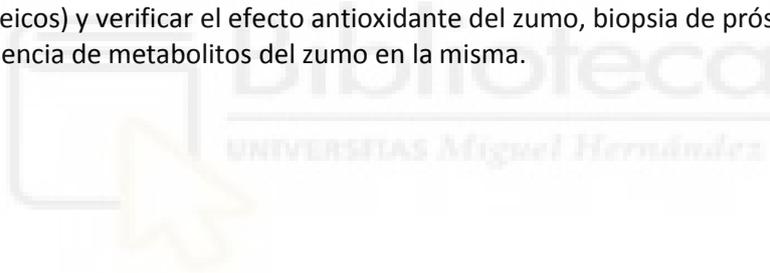
En estos 2 estudios, a diferencia del primero, no se trabajaba con zumo, sino con extractos preparados y administrados en forma de píldoras. Por todo ello y teniendo en cuenta la escasez de intervenciones con zumo de granada (sólo la de Pantuck et al., 2006) y la poca fiabilidad del PSADT como parámetro para controlar la evolución del tumor, se propone un protocolo con una población de enfermos más homogénea y controlados a través de otros parámetros. En una primera aproximación, el estudio de intervención a realizar debería centrarse sobre una población homogénea (similar nivel de gravedad) con hipertrofia de próstata conteniendo un grupo placebo y un grupo experimental que consumiera una cantidad establecida de zumo de granada.



PROPUESTA DE INTERVENCIÓN

En base a los estudios realizados y a los resultados obtenidos en los mismos y tras el análisis de la base de datos proporcionada por el Dr Chechilé, se propone el siguiente estudio de intervención:

- Realizar un estudio sobre 2 grupos: grupo control que no consuma zumo y un grupo experimental que consuma 250 mL de zumo de granada al día.
- Los sujetos seleccionados deben haber sido sometidos a prostatectomía con una puntuación Gleason ≤ 7 (riesgo bajo-moderado) realizada sobre el mismo tumor, y presentar un repunte en el PSA = 0,2-5 ng/mL.
- Los pacientes no deben sufrir ningún tratamiento. Si se decide poner tratamiento (radioterapia) debe ser en ambos grupos (control y experimental). Este es un punto a decidir.
- Realizar determinaciones mensuales de PSA durante un periodo que podría oscilar entre 1-3 años.
- Además hay que decidir para completar el estudio: medidas de hormonas que pudieran influir sobre la hipertrofia de próstata (testosterona, estradiol, globulina de unión a hormonas sexuales, dehidroepiandrosterona, androstenediona y factor de crecimiento análogo a la insulina), detección de metabolitos del zumo de granada en orina para ratificar el consumo del mismo en los pacientes, medida de marcadores circulantes de desequilibrio oxidativo (MDA y carbonilos proteicos) y verificar el efecto antioxidante del zumo, biopsia de próstata para verificar la presencia de metabolitos del zumo en la misma.



CONCLUSIONES

Análisis de la información proporcionada en la base de datos del Dr Chechilé

Comparativa del diagnóstico por biopsia previo a la prostatectomía y del diagnóstico sobre el tumor completo (Gleason pieza + estadio patológico)

Con la idea de estratificar correctamente la población y evitar sesgos, la primera acción es determinar si el valor obtenido por la escala D'Amico (biopsia previa a la prostatectomía) coincide con los datos del tumor completo extraído tras la operación (Gleason pieza y estadio patológico). Los criterios para valorar son:

- D'Amico 1 (riesgo bajo): Gleason pieza 3%+3% (% de células tumorales en 2 zonas del tumor) y estadio T2 (tumor en próstata).
- D'Amico 2 (riesgo moderado): Gleason pieza 3%+4%, 4%+3% y 4%+4% (4% indica el límite de gravedad) y estadio T3 (tumor invade zona seminal).
- D'Amico 3 (riesgo alto): Gleason pieza 4%+5%, 5%+4% y estadio T4 (tumor invade otros tejidos).

Tabla 1: Número de pacientes con diagnóstico coincidente pre-prostatectomía (D'Amico) y post-prostatectomía (Gleason pieza y estadio patológico).

Riesgo	D'Amico	Gleason pieza + estadio patológico
Bajo	n=5	n=1
Moderado	n=14	n=5
Alto	n=2	n=0

Con respecto a los criterios de diagnóstico, en la Tabla 1 se puede observar que en aquellos sujetos con un índice D'Amico de 1 (riesgo bajo) el estadio patológico sí se corresponde con valores del mismo nivel de gravedad. En cuanto al valor de Gleason pieza, en la mayoría de casos se obtiene un valor de 3%+4% cuando lo esperable sería un valor de 3%+3%. No obstante, se podría considerar que las estimaciones de células tumorales se encuentran cercanas al límite de un riesgo moderado (4%). Aun así la desviación que se observa no es muy grande por lo que se consideraría que estos sujetos podrían incluirse dentro de riesgo moderado.

En los sujetos con un índice D'Amico de 2 (riesgo moderado) se observa que en más de la mitad de ellos, el valor obtenido en el estadio patológico posterior a la operación se corresponde con lo esperable (Tabla 1). En el resto de sujetos se obtiene un valor de T2 cuando el valor debería ser de T3. En cuanto al valor de Gleason de la pieza coincidiría con el índice D'Amico exactamente en la mitad de los casos. En el resto de sujetos se obtiene un valor de 3%+3%, cuando debería aparecer en alguno de los análisis celulares un 4% de células tumorales (3%+4%, 4%+3% o 4%+4%).

En los dos sujetos con valor en el índice D'Amico de 3 (riesgo alto) se observa que tanto los valores obtenidos en Gleason pieza como los obtenidos en el estadio patológico difieren de los que se deberían haber conseguido.

De todo esto se puede concluir que el valor D'Amico (el cual incluye Gleason biopsia y estadio clínico pre-cirugía) no siempre coincide con Gleason pieza o estadio patológico (post-cirugía). A veces coincide con los 2, a veces coincide con uno y a veces coincide con ninguno. En concreto, el valor del índice D'Amico es menos fiable cuanto mayor es la gravedad del tumor. Esto es debido a que el valor D'Amico se obtiene a partir de biopsias y los otros 2 parámetros del tumor completo. Por todo ello, parecen más fiables Gleason pieza y estadio patológico.

Estratificación provisional

Tabla 2: Número de pacientes coincidentes en base a los criterios de Gleason pieza y estadio patológico.

RIESGO ASIGNADO	GLEASON PIEZA	ESTADÍO PATOLÓGICO	N
Bajo	3%+3%	T2	1
Moderado	3%+4%, 4%+3%, 4%+4%	T3	4
Alto	4%+5%, 5%+4%	T4	0

En esta tabla se ha realizado la estratificación provisional en base a los criterios de Gleason pieza y estadio patológico, ya que son los parámetros más fiables. De esta forma y tomando la población total, el número de sujetos a los que se les puede asignar un riesgo fiable es:

- Pacientes con riesgo asignado bajo: 1 de 5
- Pacientes con riesgo asignado moderado: 4 de 14
- Pacientes con riesgo asignado alto: 0 de 2

Gleason Pieza informa del tanto por ciento de células tumorales en dos zonas del tumor diferentes. Para ello se analizan 2 tomas celulares de 2 zonas diferentes del tumor y se calcula el número de células con alguna característica cancerígena. El riesgo comienza a ser moderado cuando en alguno de los contajes el porcentaje de células alcanza el 4%. El estadio patológico a su vez da información sobre la situación anatómica del tumor:

- T2: tumor limitado a la próstata.
- T3: el tumor se extiende a través de la cápsula prostática hasta conductos seminales.
- T4: el tumor invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: esfínter externo, recto, músculos elevadores o pared de la pelvis

En base a estos criterios de diagnóstico, la n es muy pequeña para poder hacer un estudio más extenso. Para solventar este problema, se consideran en la estratificación aquellos sujetos diagnosticados sólo en base al estadio patológico. Con este nuevo criterio se logra incrementar la población en cada uno de los estratos (Tabla 3).

Tabla 3: Número de pacientes coincidentes en base al estadio patológico.

RIESGO ASIGNADO	ESTADÍO PATOLÓGICO	N
Bajo	T2	4
Moderado	T3	8
Alto	T4	0

Teniendo en cuenta todos los criterios, el número de sujetos con una asignación fiable de riesgo son:

- Pacientes con riesgo asignado bajo: 4 de 5
- Pacientes con riesgo asignado moderado: 8 de 14
- Pacientes con riesgo asignado alto: 0 de 2

Finalmente hay pacientes con un diagnóstico no fiable (ya que carecen de alguna de las pruebas mencionadas o incluso de todas) que han sido excluidos del estudio.

Selección definitiva de los pacientes

Una vez realizada la estratificación por nivel de riesgo, se procede a la selección definitiva de los pacientes conforme a la evolución de la patología. La evolución comprende una primera detección de PSA, que es lo que alerta al paciente de la posibilidad de desarrollar un cáncer de próstata. El paciente se pone en contacto con el equipo médico para valorar su riesgo (ver apartados anteriores). Posteriormente, se procede a la extirpación del tumor (prostatectomía). Una vez finalizada la intervención quirúrgica, se realiza un seguimiento del paciente por la posibilidad de recidiva. La alerta de presencia de un nuevo tumor es indicada por un nuevo repunte en los niveles de PSA. En estos momentos, el equipo médico decide un tratamiento con o sin radioterapia. Esta evolución viene recogida en las Tablas 4 y 5.

Tabla 4: Fases de la evolución de la enfermedad para pacientes con riesgo bajo.

PACIENTE	NIVELES PRIMER PSA (ng/mL)	TIEMPO ENTRE PRIMER PSA Y PROSTRATECTOMÍA (meses)	TIEMPO ENTRE PROSTRATECTOMÍA Y RECIDIVA (meses)	TRATAMIENTO
1001869	7.42	2	3	SIN TRATAMIENTO
7407	6.97	2	56	SIN TRATAMIENTO
5938	7.96	15	41	RADIOTERAPIA
9440	6.08	17	NO HAY RECIDIVA	SIN TRATAMIENTO*

*El paciente falleció por cáncer

Tabla 5: Fases de la evolución de la enfermedad para pacientes con riesgo moderado.

PACIENTE	NIVELES PRIMER PSA (ng/mL)	TIEMPO ENTRE PRIMER PSA Y PROSTATECTOMÍA (meses)	TIEMPO ENTRE PROSTATECTOMÍA Y RECIDIVA (meses)	TRATAMIENTO
1009983	14	3	4	SIN TRATAMIENTO
12726		7	25	RADIOTERAPIA
12187		33	7	SIN TRATAMIENTO
0*		91	0	RADIOTERAPIA
10084	1.4	19	15	RADIOTERAPIA
1013790	5.86	1	8	RADIOTERAPIA
7979	11.36	40	18	RADIOTERAPIA
1087		55	49	SIN TRATAMIENTO

*Paciente sin código asignado.

Uno de los pacientes (9440) no presentó datos para poder valorar su evolución, ya que falleció por cáncer, aunque no se especifica el tipo de cáncer. Por ello, dicho paciente es eliminado del estudio.

En distintos momentos de este proceso, los pacientes inician el consumo de 250 mL diarios de zumo de granada (Tablas 6 y 7).

Tabla 6: Momento en el que comienza la toma de zumo de granada para pacientes con riesgo bajo

PACIENTE	COMIENZO TOMA DE ZUMO DE GRANADA
1001869	5 meses tras la prostatectomía y 3 tras detectar el primer PSA
7407	63 meses tras la prostatectomía y 61 tras detectar el primer PSA
5938	29 meses tras la prostatectomía y 14 tras detectar el primer PSA
9440	20 meses tras la prostatectomía y 3 tras detectar el primer PSA

Tabla 7: Momento en el que comienza la toma de zumo de granada para pacientes con riesgo moderado

PACIENTE	COMIENZO TOMA DE ZUMO DE GRANADA
1009983	5 meses tras la prostatectomía y 2 tras detectar el primer PSA
12726	53 meses tras la prostatectomía y 46 tras detectar el primer PSA
12187	33 meses tras la prostatectomía y el mismo mes del primer PSA
0	133 meses tras la prostatectomía y 42 tras detectar el primer PSA
10084	27 meses tras la prostatectomía y 8 tras detectar el primer PSA
1013790	4 meses antes de la prostatectomía y 5 del primer PSA
7979	45 meses tras la prostatectomía y 5 tras detectar el primer PSA
1087	104 meses tras la prostatectomía y 73 tras detectar el primer PSA

Las tablas muestran una alta heterogeneidad con respecto a la administración del zumo de granada. Por ello, no es posible establecer un patrón temporal en el consumo de zumo de granada que permita realizar una comparativa adecuada entre los pacientes.

UNIVERSITAS Miguel Hernández

Evolución temporal de los niveles de PSA en los distintos pacientes

La evolución temporal de los niveles de PSA a lo largo del tiempo para los pacientes seleccionados se ilustra en las Figuras 1-11.

Pacientes de riesgo bajo y sin tratamiento:



Figura 1. Evolución temporal del PSA para el paciente 1001869 que presentaba un riesgo bajo y que no fue sometido a ningún tratamiento tras la prostatectomía. La flecha de color rojo indica el momento en que fue detectada la recidiva y la flecha negra indica el inicio de toma de 250 mL de zumo de granada. El valor inicial de PSA en el momento de diagnóstico fue de 7,42 ng/mL.



Figura 2. Evolución temporal del PSA para el paciente 7407 que presentaba un riesgo bajo y que no fue sometido a ningún tratamiento tras la prostatectomía. La flecha de color rojo indica el momento en que fue detectada la recidiva y la flecha negra indica el inicio de toma de 250 mL de zumo de granada. El valor inicial de PSA en el momento de diagnóstico fue de 6,97 ng/mL.

Pacientes de riesgo bajo y sometidos a radioterapia:



Figura 3. Evolución temporal del PSA para el paciente 5938 que presentaba un riesgo bajo y que fue sometido a radioterapia tras la prostatectomía. La flecha de color rojo indica el momento en que fue detectada la recidiva y la flecha negra indica el inicio de toma de 250 mL de zumo de granada. El valor inicial de PSA en el momento de diagnóstico fue de 7,96 ng/mL.

Pacientes de riesgo moderado y sin tratamiento:



Figura 4. Evolución temporal del PSA para el paciente 1009983 que presentaba un riesgo medio y que no fue sometido a ningún tratamiento tras la prostatectomía. La flecha de color rojo indica el momento en que fue detectada la recidiva y la flecha negra indica el inicio de toma de 250 mL de zumo de granada. El valor inicial de PSA en el momento de diagnóstico fue de 14 ng/mL.



Figura 5. Evolución temporal del PSA para el paciente 12187 que presentaba un riesgo medio y que no fue sometido a ningún tratamiento tras la prostatectomía. La flecha de color rojo indica el momento en que fue detectada la recidiva y la flecha negra indica el inicio de toma de 250 mL de zumo de granada. No se dispone del valor de PSA inicial pre tratamiento.

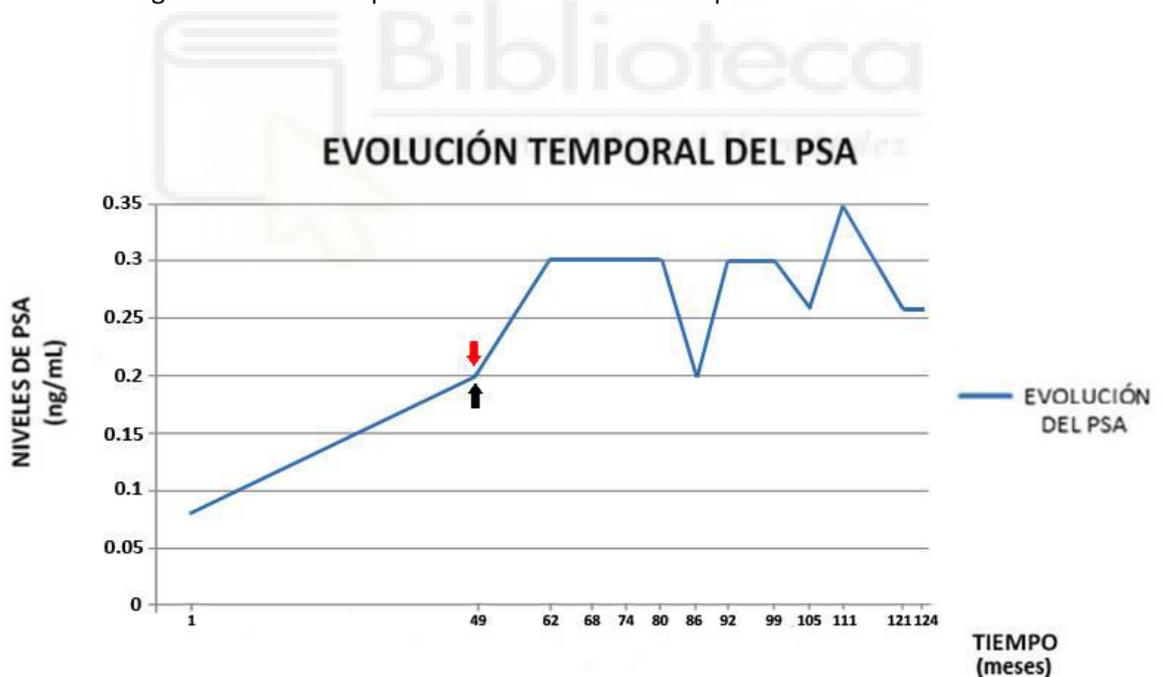


Figura 6. Evolución temporal del PSA para el paciente 1078 que presentaba un riesgo medio y que no fue sometido a ningún tratamiento tras la prostatectomía. La flecha de color rojo indica el momento en que fue detectada la recidiva y la flecha negra indica el inicio de toma de 250 mL de zumo de granada. No se dispone del valor de PSA inicial pre tratamiento.

Pacientes de riesgo moderado y sometidos a radioterapia:



Figura 7. Evolución temporal del PSA para el paciente 12726 que presentaba un riesgo medio y que fue sometido a radioterapia tras la prostatectomía. La flecha de color rojo indica el momento en que fue detectada la recidiva y la flecha negra indica el inicio de toma de 250 mL de zumo de granada. No se dispone del valor de PSA inicial pre tratamiento.



Figura 8. Evolución temporal del PSA para el paciente 0 que presentaba un riesgo medio y que fue sometido a radioterapia tras la prostatectomía. La flecha de color rojo indica el momento en que fue detectada la recidiva (3 años y 5 meses antes de la toma de zumo). La flecha negra indica el inicio de toma de 250 mL de zumo de granada. No se dispone del valor de PSA inicial pre tratamiento.



Figura 9. Evolución temporal del PSA para el paciente 10084 que presentaba un riesgo medio y que fue sometido a radioterapia tras la prostatectomía. La flecha de color rojo indica el momento en que fue detectada la recidiva y la flecha negra indica el inicio de toma de 250 mL de zumo de granada. El valor inicial de PSA en el momento de diagnóstico fue de 1,4 ng/mL.

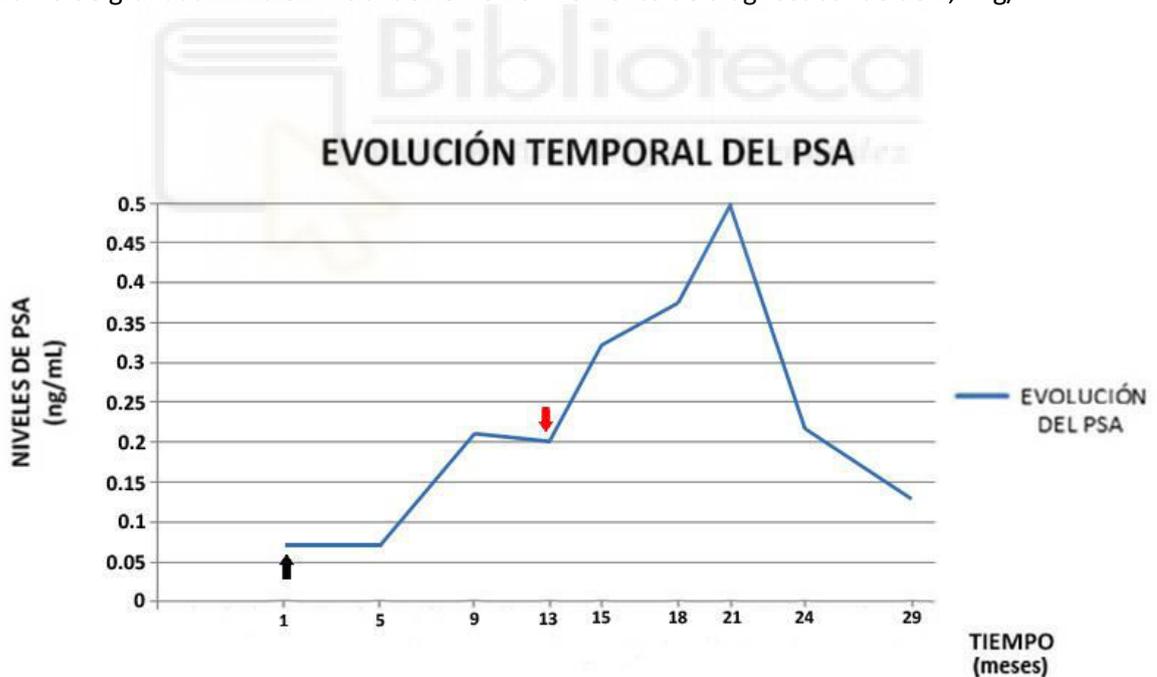


Figura 10. Evolución temporal del PSA para el paciente 1013790 que presentaba un riesgo medio y que fue sometido a radioterapia tras la prostatectomía. La flecha de color rojo indica el momento en que fue detectada la recidiva y la flecha negra indica el inicio de toma de 250 mL de zumo de granada. El valor inicial de PSA en el momento de diagnóstico fue de 5,86 ng/mL.



Figura 11. Evolución temporal del PSA para el paciente 7979 que presentaba un riesgo medio y que fue sometido a radioterapia tras la prostatectomía. La flecha de color rojo indica el momento en que fue detectada la recidiva y la flecha negra indica el inicio de toma de 250 mL de zumo de granada. El valor inicial de PSA en el momento de diagnóstico fue de 11,36 ng/mL.

Análisis de los resultados

Analizados los resultados, existen una serie de limitaciones que impiden poder sacar conclusiones claras. Estas son:

- Número bajo de pacientes, insuficiente para poder hacer tratamientos estadísticos.
- Alta variabilidad temporal en el momento de la toma de zumo de granada tras detectar el primer PSA post-prostatectomía (Tablas 6 y 7).
- Casi la mitad de los pacientes (55%) fueron tratados con radioterapia, por lo que se ignora si el posible efecto terapéutico (en los casos en los que se observa un descenso de PSA) es debido al consumo del zumo o al resultado de la radioterapia.
- Los resultados de la evolución temporal del PSA (Figuras 1-11) en los pacientes con y sin tratamiento, y consumiendo zumo son muy variables: aumentos, estabilizaciones y descensos. Sólo se observa un descenso significativo en 2 casos de los 11 pacientes (Figuras 4 y 10). Además, el intervalo de tiempo durante el cual se observa un descenso es también variable: 36 meses (Figura 4) y 8 meses (Figura 10).
- Todos los resultados se centran sobre pacientes con riesgo bajo-moderado. No existen datos sobre pacientes con riesgo alto, ya que los catalogados como tales no presentan pruebas de diagnóstico fiables.
- No existe un grupo control de pacientes con riesgo similar y tratamiento similar que no tomaran zumo de naranja.

BIBLIOGRAFÍA

- Freedland SJ, Carducci M, Kroeger N, Partin A, Rao J, Jin Y, Kerkoutian S, Wu H, Li Y, Creel P, Mundy K, Gurganus R, Fedor H, King SA, Zhang Y, Heber D, Pantuck AJ. A double blind, randomized, neoadjuvant study of the tissue effects of POMx pills in men with prostate cancer prior to radical prostatectomy. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013; 6: 1120-1127.
- González-Sarriás A, Giménez-Bastida JA, García-Conesa MT, Gómez-Sánchez MB, García-Talavera NV, Gil-Izquierdo A, Sánchez-Álvarez C, Fontana-Compiano LO, Morga-Egea JP, Pastor-Quirante FA, Martínez-Díaz F, Tomás-Barberán FA, Espín JC. Occurrence of urolithine, gut microbiota ellagic acid metabolites and proliferation markers expression response in the human prostate gland upon consumption of walnuts and pomegranate juice. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54: 311-322.
- Kroeger N, Beldegrun AS, Pantuck AJ. Pomegranate extracts in the management of men's urologic health: scientific rationale and preclinical and clinical data. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2013; doi: 10.1155/2013/701434.
- Paller CJ, Ye X, Wozniak PJ, Gillespie BK, Sieber PR, Greengold RH, Stockton BR, Hertzman BL, Efros MD, Roper RP, Liker HR, Carducci MA. A randomized phase II study of pomegranate extract for men with rising PSA following initial therapy for localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2013; 16: 50-55.
- Pantuck AJ, Leppert JT, Zomorodian N, Aronson W, Hong J, Barnard RJ, Seeram N, Liker H, Wang H, Elashoff R, Heber D, Aviram M, Ignarro L, Beldegrun A. Phase II study of pomegranate juice for men with rising prostate-specific antigen following surgery or radiation for prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 4018-4026.
- Significado de los cambios en la próstata: Guía de salud para los hombres. Instituto Nacional del Cáncer. Recuperado de <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/prostata/significado-cambios-en-la-prostata>