

# ARCHIVOS ESPAÑOLES DE UROLOGÍA

FUNDADOS EN 1944 POR E. PÉREZ CASTRO, A. PUIGVERT GORRO Y L. CIFUENTES DELATTE

Director / Editor: E. Pérez-Castro Ellendt  
 Editor Asociado: L. Martínez-Piñeiro Lorenzo

## EDITORIAL



### J.J. Ballesteros Sampol

Licenciado y doctorado (cum laude) por la Facultad de Medicina de Barcelona.

Urólogo a los 25 años por la Escuela Profesional del Prof. José M<sup>a</sup>. Gil Vernet.

Adjunto de dicho Servicio y PNN de la cátedra durante 10 años.

Jefe Clínico del Hospital General Moscardó de Lérida.

Jefe de Servicio de Urología y Unidad Quirúrgica de Trasplante Renal del Hospital N<sup>o</sup> S<sup>a</sup> de la Esperanza a los 35 años.

Vicepresidente y Presidente de la Sociedad Catalana d'Urología en el período 1990-97 habiendo creado los

## Envejecimiento, dieta y cáncer de próstata

J.J. Ballesteros Sampol

**L**as especiales características del cáncer prostático referidas a la existencia de lesiones preneoplásicas (PIN), su elevada prevalencia, su largo período de latencia y la presencia de factores predisponentes, la convierten en una neoplasia singular y propicia para actuar sobre ella de forma «preventiva». Para hacerlo es imprescindible conocer los factores etiológicos implicados.

*Los agentes etiopatogénicos protagonistas en esta neoplasia son la edad y la presencia de andrógenos funcionalmente «activos». Pero también existen otros factores a los que se va dedicando cada vez más atención: el factor genético o familiar y los factores ambientales (dieta y exposición).*

*La relación con la edad es lo primero que salta a la vista. En la prevalencia de esta neoplasia no existe ninguna «aguja gráfica» que refleje una edad de especial predominio, lo que sí puede verse en otros tumores. Aquí la curva experimenta un continuo y progresivo aumento con el incremento de la edad.*

*Por debajo de los 50 años la tasa de mortalidad por cáncer de próstata (CP) es anecdótica; desde los 55 a los 65 años varía desde 5 casos por 100.000 habitantes y año hasta 35 para aumentar de forma casi exponencial: 148 a los 75 a.; 390 a los 84 y 453, por encima de los 86 (1).*

Simposiums Institucionales de dicha sociedad, las Sesiones Interhospitalarias para Residentes (nueve ediciones) y la fundación de la Revista Annals d'Urologia, órgano oficial de aquella.

Asociación de su Servicio con los de La Fe, Miguel Servet y Germans Trias y Pujol para, con el auspicio de la AEU, organizar y dirigir en forma alternante los ya conocidos como "Cursos de Primavera".

Miembro de las Asociaciones: A.E.U., A.U.A., E.A.U., S.I.U., S.C.U. y Societat Catalana de Trasplantaments y de Comités de Redacción de Actas Urológicas, Archivos Españoles de Urología, Cuadernos de Urología.

Director de Formación continuada de Jano-Urología.

Diplomado por EADA en Gestión para Jefes de Servicio.

Es autor principal de 500 artículos, capítulos de libros y comunicaciones a Congresos nacionales e internacionales, entre los que destacan los trabajos sobre Pielonefritis Xantogranulomatosa así como la descripción personal y en colaboración de 17 nuevas técnicas quirúrgicas.

Actualmente es Presidente del Consejo Nacional para la Salud Prostática habiendo desarrollado diferentes campañas en los medios de comunicación: prensa, radio y TV encaminadas a la difusión de las enfermedades de la próstata, su diagnóstico, tratamiento y prevención entre la población de nuestro País.

*La edad media del diagnóstico son los 72 a. y parecen tener un mejor pronóstico (EORTC) aquellos descubiertos entre los 65 y 69 a. Peor pronóstico tendrían tanto los diagnosticados antes de los 65 (mayor grado anaplásico) como aquellos hallados por encima de los 75 (peor «performance status») (2).*

*El envejecimiento poblacional nos ofrece en los momentos actuales en España una expectativa de vida para el varón de 75,2 años y para la mujer de 82,2. La realidad de nuestra práctica diaria, en nuestro centro, demuestra la necesidad de aplicar cada vez más recursos a la atención de esta población (58% de todas nuestras consultas externas). Dentro de esta población los enfermos prostáticos son el 17% de los pacientes que van a quirófano ocupando el 30% del tiempo útil. Sin entrar en más detalles sobre un tema que vendrá a constituir una subespecialidad dentro de la Urología, parece claro que las expectativas vendrán a favorecer el progresivo incremento en el diagnóstico de CP. Si en la actualidad, en España, la población por encima de los 65 años es del 15,6%, para el 2025, alcanzará el 22,2% y estará claramente por encima de la constituida por menores de 15 años.*

*La relación de los andrógenos y el CP es conocida desde la constatación de que dicha neoplasia rara vez ocurre en eunucos. También los enfermos cirróticos (supresión de la testosterona sérica) tienen una tasa inferior frente a grupos control.*

*Se sabe también la influencia del factor genético familiar en el riesgo de sufrir un CP. De ahí que se recomiende adelantar la edad del chequeo prostático (a los 40 años) en los casos en que se tenga un familiar cercano que haya padecido la enfermedad. Aproximadamente un 10% de CP diagnosticados podrían reconocer este origen familiar, pero si se observa la población de menos de 50 años esa proporción alcanza un 40%. Es importante así mismo el número de familiares afectados de forma que la odds ratio o razón de oportunidades puede multiplicarse por dos o por cinco si se detectan 2 ó 3 parientes cercanos afectados.*

*El factor genético tiene una clara relación con la distribución geográfica y la raza. Es conocida la baja incidencia de CP en países asiáticos como Japón o China frente a la población de EE.UU. Cuando japoneses o chinos emigran a Norteamérica, la generación*

*siguiente ya tiene una incidencia de CP entre 2 y 5 veces superior a la de sus antecesores, aunque aún inferior a la de la población blanca americana.*

*Entre los negros americanos se detecta la más alta tasa de incidencia (el doble que los blancos), de enfermedad diseminada y de mortalidad. Dentro de esta población de color se dan casos especialmente llamativos como el de los habitantes del área de San Francisco que tienen una incidencia 120 superior (!) a la de los nativos orientales de la ciudad de Shangai.*

*En la Unión Europea la tasa media de incidencia es de 55 por cien mil habitantes año y una mortalidad de 22,6. Dentro de estos países hay una clara diferencia entre los escandinavos y el resto que alcanza hasta un 20% en la tasa de mortalidad, superior en los países nórdicos. A su vez, las naciones mediterráneas como España e Italia, tienen tasas inferiores a las anteriores entre un 30 y 50% si bien su diagnóstico actual está avanzando más rápidamente que en aquellos países.*

*Si el factor genético sólo es evidente en un 10% de los casos, habrá que pensar en la importancia de los factores ambientales en el 90% restante.*

*Se ha comprobado por hallazgos necrópsicos que la incidencia de CP latente es la misma o muy parecida entre países con grandes diferencias en las tasas de prevalencia. Así, entre los orientales y los occidentales no existirían diferencias en cuanto a la incidencia de CP latente pero sí las hay, claras, en el CP clínico. Apoyando este hecho se han demostrado mutaciones del gen receptor androgénico en casos de CP latente, entre la población japonesa y que no se han hallado entre americanos.*

*El análisis de los factores ambientales incluye la exposición, hábitos de vida y dieta.*

*Determinadas exposiciones de trabajadores al cadmio en Holanda, polvos metálicos, combustibles líquidos, lubricantes e hidrocarburos, en Canadá o de la minería del Zn y el Mn en Japón, dan una mortalidad por CP superior aunque no explicarían diferencias significativas.*

*Entre los hábitos nocivos se ha señalado, también aquí, el tabaco. Parece ser que los fumadores tendrían tumores más agresivos y metastatizantes en relación con el efecto antiestrogénico del tabaco que produciría niveles altos de hormona masculina circulante. En cuanto al alcohol, podría existir un mayor riesgo en grandes consumidores de bebida que también conduciría a alterar los niveles de testosterona sanguínea.*

*Finalmente vamos a ocuparnos de los factores dietéticos que parecen ocupar, en la actualidad, la atención en relación con aspectos preventivos de la enfermedad y a los que se llega a responsabilizar de hasta un 35% de los decesos por esta causa (3).*

*Las diferencias geográficas observadas entre poblaciones orientales y occidentales llevó al análisis de las claras diferencias en la dieta de las mismas. Entre las primeras es clara la preponderancia de dietas vegetales (arroz y soja) y la casi ausencia de grasas animales saturadas, por el contrario, habituales en la dieta americana. Experiencias realizadas entre gemelos univitelinos que vivieron en áreas geográficas diferentes demostraron la importancia del factor dieta sobre el genético. Lo mismo cabe decir de ciudadanos americanos a los que sus creencias les limitan o prohíben la dieta cárnica (mormones). En Japón también se dan diferencias y así en las áreas urbanas donde se ha ido implantando la moda americana de la fast-food existe una incidencia mayor de CP con relación a las zonas agrícolas.*

*Estudios experimentales realizados por el MSKCC de Nueva York inyectando células neoplásicas a ratones a los que se sometió a dieta rica y pobre en grasas, demostraron una significativa influencia sobre el crecimiento del tumor en el sentido de que la dieta rica en grasas daba lugar a una acentuada progresión de la neoplasia mientras que los alimentados con la dieta pobre en grasas experimentaba una inhibición tumoral. El límite de esa limitación en grasas ha sido establecido en el 20% del total energético necesario para el animal. Reducciones más severas del contenido graso de la dieta no tuvieron influencia significativa.*

*El efecto nocivo de las grasas se daría por transformación en andrógenos, por una parte, y, por otra, estimulando el metabolismo basal y el sistema nervioso simpático, responsable, a su vez, del aumento de mitosis con el riesgo de desencadenar la proliferación tumoral anaplásica.*

*Este efecto negativo de la ingesta de grasas animales saturadas, sería extensible a otras neoplasias como la mama, el páncreas, colon, estómago y pulmón sin contar, además, con el efecto peyorativo sobre las enfermedades cardiovasculares.*

*No ocurre lo mismo con las grasas insaturadas tanto las monoinsaturadas (aceite de oliva) como las poliinsaturadas (aceites omega 3 del pescado u omega 6 de otros aceites vegetales) cuyo efecto sería beneficioso previniendo la carcinogénesis y protegiendo el sistema cardiovascular. Es bueno conocer que entre los ácidos grasos omega 3 y omega 6 debe existir la adecuada proporción en la relación 1/6 ya que un exceso de omega 6 bloquearía las funciones del omega 3. Las necesidades del ácido omega 3 se cubrirían con dos días a la semana de ingesta de pescado azul (atún, sardinas, arenques, boquerón). Hoy en día los ácidos omega 3 se encuentran enriqueciendo la leche, los huevos y los refrescos. Es precisa su combinación con antioxidantes (vit E) para no comprometer su efecto. En este sentido es habitual que los productos antes citados lleven complementos de tal vitamina. Al aceite de oliva, demás, hay que atribuirle un efecto anticoagulante e hipocolesterolemiantes beneficioso para las vasculopatías.*

*Los fitoestrógenos isoflavinoides (soja), flavinoides (manzanas, cebolla, te verde) y lignanos (cereales, fruta, vegetales, semilla de lino) tendrían además de su acción estrogénica, la de alterar el metabolismo esteroideo inhibiendo la tirosin quinasa y la topoisomerasa que tienen*

*una gran importancia en la proliferación celular. Su acción se complementaría con efectos inmunoestimulantes, inductores de la apoptosis, inhibidores de la angiogénesis y alargando la fase de latencia clínica.*

*Los licopenos, carotenoides que dan el característico color a verduras y frutas como el tomate, la sandía, el albaricoque o la guayaba y la papaya han merecido una reciente atención. Por un lado, en una reciente revisión de 72 estudios publicados en el Journal del N.C.I. (17.02.1999) por el Dr. Gionanucci revelan que la ingesta regular de tomate y sus derivados (salsas, zumos) logra una notable elevación de los niveles de licopenos en sangre que se relacionaría con la disminución del riesgo a padecer diversas neoplasias, entre ellas el C.P. Tales resultados han sido apoyados por diversas autoridades de las universidades de Harvard y Ohio (4). Muy recientemente (5) ha sido publicado un caso de CP hormonorrefractario y diseminado que respondió al tratamiento con licopenos. Estas sustancias son el único antioxidante que ha demostrado conexión significativa con el CP. Estudios prospectivos y randomizados comparando alfa y beta carotenos, beta criptoxantina, licopenos y placebo en un grupo de más de 500 CP y 1.300 casos control han evidenciado que los niveles plasmáticos de licopenos eran claramente inferiores en los afectos de CP frente al grupo control (6).*

*Sin embargo hay opiniones menos favorables y así, W.R. Fair dice no haber demostrado, en animales de experimentación, efecto inhibidor alguno del crecimiento tumoral con la adición de licopenos a la dieta de estos animales, incluso llega a afirmar que estimularon el desarrollo tumoral (7).*

*La vitamina E es un potente antioxidante intracelular de la familia de los tocoferoles y se ha demostrado su eficacia (estudio finlandés) en la reducción de hasta 30% en la incidencia de CP si se toman preventivamente 50 mgrs día de la misma. Incluso en pacientes con enfermedad ya presente se recomiendan hasta 800 UI de la misma por día. Preferentemente la vitamina E se encuentra en la soja, margarina vegetal y derivados cereales (corn flakes).*

*La acción antioxidante inhibidora del selenio ante el CP se descubrió colateralmente en el curso de estudios sobre su influencia frente al cáncer de piel no-melanoma. Los estudios en animales no son aún definitivos ya que aunque en algunos casos se han objetivado crecimientos acelerados en animales con dieta restringida en selenio, también parece ser que tal inhibición no se produce si el animal tiene niveles séricos normales de dicho elemento, en cuyo caso, el aporte externo no vendría a alterar el desarrollo tumoral.*

*Actualmente está en marcha el estudio SELECT (8) multicéntrico en EE.UU. comparando vitamina E, selenio y placebo. El alcance observacional tendrá una extensión inicial de 12 años y randomizará cuatro brazos con: Vitamina E + Selenio, Vitamina E + placebo, Selenio + placebo y placebo + placebo.*

Otros estudios ya realizados parecen poner de manifiesto reducciones en el riesgo de padecer un CP tres veces inferior en sujetos sometidos a complemento dietario con 200 microgramos de selenio frente a placebo. La pasta, las patatas chips, frutos secos, atún en lata, pan de centeno, ajos y frutos secos son los alimentos con mayor contenido en este elemento.

Estudios experimentales justifican la interrelación entre CP y vitamina D. La diferencia de incidencia entre países meridionales y nórdicos apoyaría esta hipótesis. Su acción sería de tipo inhibitorio a la vez que alargaría los períodos de latencia. La forma activa de la vitamina D, la D<sub>3</sub>, inhibe la proliferación de algunas líneas celulares del CP.

Por su contenido en polifenoles y su efecto antioxidante, el vino tinto a dosis de 200 cc por día sería un complemento en la dieta no despreciable. Además tomado por la noche activaría el sistema fibrinolítico lo que ayudaría a evitar las trombosis nocturnas y de madrugada (hora en la que se produce la más alta incidencia de infartos). Su efecto hipocolesterolemizante sumaría un valor añadido.

Indoles e isotiocinatos tendrían efectos beneficiosos frente a cáncer de mama y próstata. Su presencia junto a la vitamina C (también oxidante) y la fibra se encuentra principalmente en la familia de las crucíferas (coles), especialmente ricas en fibras lo que constituiría otro valor positivo frente al cáncer de colon (necesidades de 12 grs día).

El Zinc ha sido relacionado también con el CP y la HBP. Su acción es muy importante en la regulación de los citratos en la próstata normal y maligna. La glándula normal y la hiperplásica segregan y acumulan altos niveles de citratos pero en el CP disminuye esta capacidad de acumulación. La elevada cantidad de Zn en el interior de las mitocondrias inhibe la actividad de la m-aconitasa que, a su vez, inhibe la oxidación de los citratos lo que trunca el ciclo de Krebs y disminuye la producción de ATP. La incapacidad de la células maligna para acumular Zn resulta en un aumento de la oxidación de citratos y producción de ATP esenciales para la progresión maligna. Si buscamos productos no cárnicos o grasos, el Zn se encuentra en el marisco, pan integral, verduras secas y legumbres.

Los beta carotenos han demostrado efectos contradictorios tanto antioxidantes como prooxidantes en relación con las dosis. Asociados a la vitamina E parece que potenciarían su efecto antioxidante.

El retinol (vitamina A) no ha demostrado evidencias significativas, lo mismo que la vitamina C, en relación con el riesgo a padecer un CP.

A modo de conclusiones podríamos decir que el urólogo deberá afrontar en el próximo futuro un incremento del CP en el contexto biológico del envejecimiento del varón. Es indudable que deberá involucrarse en este marco general del envejecimiento ya que un porcentaje impor-

*tante de la patología urológica (prostática, incontinencia y disfunción eréctil) tiene su máxima expresión a estas edades. A mayor abundamiento, el 25% de los motivos de consulta a nivel primario y de urgencias hospitalarias de los pacientes de más de 65 años, son urológicos.*

*Por lo que respecta al CP y la dieta debemos anotar que en EE.UU. en torno a un tercio de los pacientes con enfermedades prostáticas siguen, además del tratamiento estándar, terapias alternativas entre las que se incluyen principalmente aportes o suplementos dietéticos.*

*En el III Congreso de la Sociedad Española de Nutrición Básica y Aplicada celebrado en Palma de Mallorca se ha recomendado especialmente la adopción de la dieta mediterránea rica en frutas, verduras, legumbres, aceite de oliva, vino y pescado como el mejor complemento encaminado a reducir el riesgo de padecer enfermedades cardiocirculatorias, osteoporosis, EPOC y neoplasias que podrían verse reducidos en espectaculares porcentajes en torno al 40%.*

*Centrándonos en el tema del CP y pese a que algunas influencias de determinadas sustancias van a requerir ulteriores estudios podemos afirmar con bastante rotundidad que en la prevención de la enfermedad pueden ser decisivos:*

- a) La reducción de la ingesta de grasas animales hasta el 20% del total energético necesario.*
- b) La recomendación de la adopción de la dieta mediterránea rica en frutas, verduras, legumbres, pescado azul (dos veces por semana), pasta, pan integral, aceite de oliva, vinagre de manzana y sal marina.*
- c) Hacer hincapié, dentro de dicha dieta, en determinados alimentos como el tomate (cinco piezas a la semana), la soja (20-40 mgrs/día), judías verdes, lechuga, escarola y berros, zanahoria, sandía, albaricoque, coles, patata, calabacín y aceites omega 3.*
- d) Complementos vitamínicos: 50 mgrs de vitamina E/día.*
- e) Complementos minerales con selenio y cinc en grupos de riesgo y bajo estricto control dada la escasa diferencia entre dosis recomendables y tóxicas.*

*La definitiva y generalizada adopción de estas medidas vendrá facilitada por los estudios (muchos ya en marcha) sobre su seguridad y eficacia. A ellos se sumarán los que se basan en la quimiopprofilaxis (antiandrógenos, antiestrógenos, inhibidores de las aromatasas y 5 alfa reductasa) e, incluso, las vacunas (proyecto del NCI/ PROSTVAC). Convendrá, pues, estar atento en los próximos años a esta tan atractiva hipótesis de la prevención del Cáncer de Próstata.*

### BIBLIOGRAFÍA

1. PAVONE MACALUSO, M.: «Epidemiología del cáncer de próstata.» *URO atención*, 1: 1, 2000.
2. DE VOOGH, H. et Members of the EORTC, GTCCG: «Multivariate analysis of prognostic factors in patients with advanced prostate cancer: results from 2 EORTC trials.» *Br. J. Urol.*, 4: 883, 1989.
3. BIXQUERT, M.: «Carcinogénesis y fibra.» Ponencia III Congreso Nacional Sociedad Española de Nutrición Básica y Aplicada.» *P. de Mallorca*, 2001.
4. INTERNATIONAL CONFERENCE OF TOMATO PRODUCTS AND HEALTH. Sacramento, California. June 10, 2000.
5. MATLAGA, B.R.; HALL, M.C.; STINDT, D. y cols.: «Response of hormone refractory prostate cancer to lycopene.» *J. Urol.*, 166: 613, 2001.
6. VELA NAVARRETE, R.: «Puede prevenirse el Cáncer de Próstata? Papel de la nutrición.» *Cuadernos de Urología*, 33: 19, 2000.
7. FAIR, W.R.: «Should prostate cancer be considered as nutritional disease?» *AUA News*, July-August, 33, 1998.
8. THOMPSON, I.M. y MOYAD, M.: «Complementary and alternative medicine for prostate disease.» *AUA News*, January-February, 16-17, 2001.

J.J. Ballesteros Sampol