



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América
Dirección General de Estudios de Posgrado
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Unidad de Posgrado

Respuesta inmunomoduladora de la curcumina y rizoma pulverizado de la *Curcuma longa* L. en la prevención del cáncer de próstata inducida en ratas

TESIS

Para optar el Grado Académico de Doctor en Farmacia y
Bioquímica

AUTOR

Yovani Martín CONDORHUAMÁN FIGUEROA

ASESOR

Dr. Jorge Luis ARROYO ACEVEDO

Lima, Perú

2023



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Condorhuamán Y. Respuesta inmunomoduladora de la curcumina y rizoma pulverizado de la *Curcuma longa* L. en la prevención del cáncer de próstata inducida en ratas [Tesis de doctorado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Unidad de Posgrado; 2023.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Yovani Martín Condorhuamán Figueroa
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	09597625
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0002-6096-865X
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Jorge Luis Arroyo Acevedo
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	06785241
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0002-7695-1908
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Américo Jorge Castro Luna
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	25455526
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Norma Julia Ramos Cevallos
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	25469870
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	José Alfonso Apesteguía Infantes
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09359857
Miembro del jurado 3	
Nombres y apellidos	Jorge Luis Arroyo Acevedo
Tipo de documento	DNI

Número de documento de identidad	06785241
Datos de investigación	
Línea de investigación	B.1.3.2. Recursos Naturales con Potencial Fitoterapéutico: estudios de farmacología experimental y clínica
Grupo de investigación	Fitofármacos y Salud
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento
Ubicación geográfica de la investigación	País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Cercado de Lima Latitud: -12.056643 Longitud: -77.022945
Año o rango de años en que se realizó la investigación	Junio 2020 – Setiembre 2022
URL de disciplinas OCDE	Farmacología, Farmacia https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.05



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Unidad de Posgrado



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR
AL GRADO ACADÉMICO DE DOCTOR EN FARMACIA Y BIOQUÍMICA

Siendo las **07:00 horas del 28 de marzo 2023** se reunieron mediante la plataforma de Google Meet de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, el Jurado Evaluador de Tesis, presidido por el Dr. Américo Jorge Castro Luna e integrado por los siguientes miembros: Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo (Asesor), Dra. Norma Julia Ramos Cevallos y Dr. José Alfonso Apesteagua Infantes; para la sustentación oral y pública de la tesis intitulada: **“Respuesta inmunomoduladora de la curcumina y rizoma pulverizado de la Curcuma longa L. en la prevención del cáncer de próstata inducida en ratas”**, presentado por el Magíster en Farmacología con mención en Farmacología Experimental **Yovani Martín Condorhuamán Figueroa**.

Acto seguido se procedió a la exposición de la tesis, con el fin de optar al Grado Académico de **Doctor en Farmacia y Bioquímica**. Formuladas las preguntas, éstas fueron absueltas por el graduando.

A continuación, el Jurado Evaluador de Tesis procedió a la calificación, la que dio como resultado el siguiente calificativo:

.....19 (DIECINUEVE) EXCELENTE.....

Luego, el Presidente del Jurado recomienda que la Facultad proponga que se le otorgue al Magíster en Farmacología con mención en Farmacología Experimental **Yovani Martín Condorhuamán Figueroa** el Grado Académico de **Doctor en Farmacia y Bioquímica**.

Siendo las 8.40 hrs. se levanta la sesión.

Se extiende el acta en Lima, a las 8.50 hrs. del 28 de marzo del 2023.

.....
Dr. Américo Jorge Castro Luna (P.P., D.E.)
Presidente

.....
Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo (P. P., T.C.)
Miembro - Asesor

.....
Dra. Norma Julia Ramos Cevallos (P. P., T.C.)
Miembro

.....
Dr. José Alfonso Apesteagua Infantes (P. P., T.C.)
Miembro

Observaciones:

.....



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Unidad de Posgrado



LA DIRECTORA DE LA UNIDAD DE POSGRADO DE LA FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS QUE SUSCRIBE DEJA,

CONSTANCIA

00004-FFB-UPG-2023

Que, mediante procedimiento de la evaluación de originalidad según Resolución Rectoral N° 043005-R-18, de la tesis intitulada: **Respuesta inmunomoduladora de la curcumina y rizoma pulverizado de la Curcuma longa L. en la prevención del cáncer de próstata inducida en ratas**, presentado por **Yovani Martín Condorhuamán Figueroa**, con fecha de recepción 30/01/2023, con fecha de aplicación al programa de similitud el 02/02/2023 con el software utilizado el TURNITIN, con la configuración de exclusión de textos entrecomillas, bibliografías y cadenas menores a 40 palabras, mediante el procedimiento de la evaluación de originalidad, el porcentaje de similitud según programa detector es **8%**, por lo que, cumple los criterios de originalidad sin observación, según informe adjunto.

Se expide la presente constancia para el trámite de expedito, según lo establecido en el Reglamento General de Estudios de Posgrado 2018, aprobado con RR. 04790-R-18.

Lima, 02 de febrero del 2023



UNMSM

Firmado digitalmente por RAMOS
CEVALLOS Norma Julia FAU
20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 02.02.2023 06:23:43 -05:00

DRA. NORMA JULIA RAMOS CEVALLOS
DIRECTORA

NJRCecj

ÍNDICE

	Pág
Dedicatoria	i
Agradecimiento	ii
Resumen	iii
Abstract	iv
Resumo	v
Lista de tablas	vi
Lista de figuras	vii
Abreviaturas	viii
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	4
2.1 Antecedentes de investigación	4
2.2 Bases teóricas	7
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	18
3.1 Tipo de Investigación	18
3.2 Consideraciones éticas	18
3.3 Diseño metodológico	18
3.4 Unidad de análisis	18
3.5 Población de estudio	18
3.6 Muestra o tamaño de la muestra	18
3.7 Técnicas o instrumentos de recolección de la información o de datos	19
3.8 Procesamiento de la información o de datos	22
CAPÍTULO IV. RESULTADOS	23
CAPÍTULO V. DISCUSIÓN	30
CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES	38
CAPÍTULO VII. RECOMENDACIONES	39
CAPÍTULO VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
CAPÍTULO IX. ANEXOS	56

DEDICATORIA

**A Dios, Padre Celestial, por todos los milagros concedidos, que, sin su apoyo,
nunca hubiera logrado todos mis objetivos.**

**A la Virgen María, al Señor de Qoylluritti y al Señor de Huanca, gracias por todo,
Si se pudo.**

**A mis padres Martín y Bertha por sus palabras llenas de experiencia y que
siempre todo hijo debe saber escuchar, porque la vida está llena de aprendizajes,
pero que mejor saberlo antes.**

**A todos los hombres y mujeres que luchan constantemente por la vida, por tener
un futuro mejor, a ellos decirles que gracias por transmitir sus experiencias.**

**Y a los que leerán el presente trabajo, decirles que Nunca se rindan, Nunca digan
que no alcanza el tiempo, Nunca dejen lo que pueden hacer en el presente, porque
el Futuro es incierto, porque no siempre saldrán las cosas como lo planeastes; pero
sigue adelante Y el pasado ya fue, pero aprendemos de ello, con errores y aciertos.**

AGRADECIMIENTO

Mi agradecimiento eterno al Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo, por los asesoramientos realizados a través de los años en el campo de la Farmacología.

Al Señor Reynaldo Madrid Prado, por todo su apoyo técnico, No sólo en este trabajo de investigación, sino en todos los realizados durante muchos años.

A la Dra. Karin Lucia Zamudio Malpartida, por el apoyo material en el presente trabajo de investigación.

A todos y todas aquellas personas que apoyaron directamente e indirectamente en la realización del presente trabajo de investigación.

Al honorable jurado por sus sugerencias y valiosos conocimientos:

Dr. Américo Jorge Castro Luna (Presidente)

Dra. Norma Julia Ramos Cevallos (Miembro)

Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo (Miembro – Asesor)

Dr. José Alfonso Apesteguía Infantes (Miembro)

RESUMEN

El presente estudio tuvo como objetivo: determinar la respuesta inmunomoduladora de la curcumina y *Curcuma longa* (curcuma) en la prevención del cáncer de próstata inducida en ratas albinas. Metodología: es un estudio experimental, de tipo observacional, descriptivo y prospectivo. La inducción del cáncer de próstata en la ratas se realizó administrando progesterona 50 mg/kg por 18 días consecutivos por vía intramuscular, testosterona 100 mg/kg por tres días consecutivos por vía intramuscular, y la solución de N-metil-nitrosourea (NMU) por vía intraperitoneal a 50 mg/kg a los grupos 2, 3, 4, 5 y 6. Seguidamente se administró la solución acuosa del polvo del rizoma de *Curcuma longa* a dosis de 200, 400 y 600 mg/kg (grupos 3, 4 y 5) y la solución acuosa de curcumina a dosis de 20 mg/kg (grupo 6) diariamente durante cinco meses. Se utilizaron 36 ratas albinas machos y 50 ratones machos para los ensayos farmacológicos. Resultados: la *Curcuma longa* a diferentes dosis mejoró significativamente el porcentaje de linfocitos T CD4+ y CD8+ en los animales que recibieron los tratamientos, aumentando los subgrupos poblacionales entre 50 y 100%. Se evidenció mejor efecto en la inhibición del crecimiento tumoral a la dosis de 600 mg/kg y curcumina 20 mg/kg. La dosis letal media del rizoma de *Curcuma longa* y curcumina es superior a los 2000 mg/kg. En la prueba de toxicidad crónica, se evidenció variación en algunos parámetros hematológico, bioquímico e histopatológico ($p < 0,05$), pero sin significación clínica en comparación con el grupo control. Conclusión: se evidenció aumento de linfocitos T por *Curcuma longa* en todas las dosis probadas, presentando mejores resultados a la dosis de 600 mg/kg. El rizoma pulverizado y la curcumina no presentaron efectos tóxicos sobre los animales de experimentación.

Palabras clave: *Curcuma longa*, linfocitos T, CD4+, CD8+, cáncer de próstata, toxicidad

ABSTRACT

The present study had as objective: to determine the immunomodulatory response of curcumin and *Curcuma longa* (curcuma) in the prevention of prostate cancer induced in albino rats. Methodology: it is an experimental, observational, descriptive and prospective study. Prostate cancer induction in rats was performed by administering progesterone 50 mg/kg for 18 consecutive days intramuscularly, testosterone 100 mg/kg for three consecutive days intramuscularly, and N-methyl-nitrosourea (NMU) solution intraperitoneally at 50 mg/kg to groups 2, 3, 4, 5 and 6. The aqueous solution of *Curcuma longa* rhizome powder was then administered at doses of 200, 400 and 600 mg/kg (groups 3, 4 and 5) and the aqueous solution of curcumin at a dose of 20 mg/kg (group 6) daily for five months. 36 male albino rats and 50 male mice were used for the pharmacological tests. Results: *Curcuma longa* at different doses significantly improved the percentage of CD4+ and CD8+ T lymphocytes in the animals that received the treatments, increasing the population subgroups between 50 and 100%. A better effect in the inhibition of tumor growth was evidenced at the dose of 600 mg/kg and curcumin 20 mg/kg. The median lethal dose of *Curcuma longa* rhizome and curcumin is greater than 2000 mg/kg. In the chronic toxicity test, there was evidence of variation in some hematological, biochemical and histopathological parameters ($p < 0.05$), but without clinical significance compared to the control group. Conclusion: an increase in T lymphocytes was evidenced by *Curcuma longa* in all doses tested, presenting better results at the dose of 600 mg/kg. The pulverized rhizome and the curcumin did not present toxic effects on the experimental animals.

Keywords: *Curcuma longa*, T lymphocytes, CD4+, CD8+, prostate cancer, toxicity

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo: determinar a resposta imunomoduladora da curcumina e da *Curcuma longa* (curcuma) na prevenção do câncer de próstata induzido em ratos albinos. Metodologia: trata-se de um estudo experimental, observacional, descritivo e prospectivo. A indução do câncer de próstata em ratos foi realizada pela administração de progesterona 50 mg/kg por 18 dias consecutivos por via intramuscular, testosterona 100 mg/kg por três dias consecutivos por via intramuscular e solução de N-metil-nitrosourea (NMU). intraperitoneal a 50 mg/kg para grupos 2, 3, 4, 5 e 6. A solução aquosa de pó de rizoma de *Curcuma longa* foi então administrada nas doses de 200, 400 e 600 mg/kg (grupos 3, 4 e 5) e a solução aquosa de curcumina na dose de 20 mg/kg (grupo 6) diariamente durante cinco meses. 36 ratos albinos machos e 50 ratos machos foram usados para os testes farmacológicos. Resultados: A *Curcuma longa* em diferentes doses melhorou significativamente a percentagem de linfócitos T CD4+ e CD8+ nos animais que receberam os tratamentos, aumentando os subgrupos populacionais entre 50 e 100%. Um melhor efeito na inibição do crescimento tumoral foi evidenciado na dose de 600 mg/kg e curcumina 20 mg/kg. A dose letal média de rizoma de *Curcuma longa* e curcumina é superior a 2000 mg/kg. No teste de toxicidade crônica, houve evidência de variação em alguns parâmetros hematológicos, bioquímicos e histopatológicos ($p < 0,05$), mas sem significância clínica em relação ao grupo controle. Conclusão: foi evidenciado aumento de linfócitos T pela *Curcuma longa* em todas as doses testadas, apresentando melhores resultados na dose de 600 mg/kg. O rizoma pulverizado e a curcumina não apresentaram efeitos tóxicos nos animais experimentais.

Palavras-chave: *Curcuma longa*, linfócitos T, CD4+, CD8+, cancro da próstata, toxicidade

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Distribución de los grupos experimentales	19
Tabla 2. Resultado del número de linfocitos T CD4+ y CD8+ en las ratas inducidas a cáncer de próstata	23
Tabla 3. Toxicidad aguda de la <i>Curcuma longa</i> y curcumina	26
Tabla 4. Resultados de la toxicidad crónica a nivel hematológico	27
Tabla 5. Resultado de la toxicidad crónica a nivel del perfil bioquímico y lipídico	27
Tabla 6. Resultado de la toxicidad crónica a nivel del perfil hepático	28
Tabla 7. Resultado del examen ecográfico de las próstatas	29
Tabla 8. Resultado del peso inicial y final de los animales de experimentación	29
Tabla 9. Resultado del antígeno prostático específico (PSA) y proteína C reactiva	29

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Número de linfocitos T CD4+ y CD8+ con los diferentes tratamientos	24
Figura 2. Resultados de anatomía patológica	25
Figura 3. (a) Polvo de curcumina y (b) Polvo de <i>Curcuma longa</i>	63
Figura 4. (a) Solución de curcumina y (b) Solución de curcuma	63
Figura 5. (a) Solución de curcumina y (b) Solución de curcuma en conservación	63
Figura 6. Animales de experimentación y rotulado por grupos	64
Figura 7. Preparación de soluciones	64
Figura 8. Pesado de sustancias	64
Figura 9. Alimentación de los animales	65
Figura 10. Administración de soluciones	65
Figura 11. Punción cardiaca	65
Figura 12. Muestras de sangre para ser procesadas	66
Figura 13. Muestras de órganos para ser procesadas	66

ABREVIATURAS

ABTS: Ácido 2,2'- azino-bis-(3-etiltiazolina- bencenosulfónico-6

ADP: Adenosina-difosfato

AKT: Enzima de Akt es un tipo de proteína serina-treonina cinasa

AP-1: Proteína Activadora 1

Bax: Gen que pertenece a la familia de proteínas Bcl-2

CaP: Cáncer de próstata

CSDM: Células supresoras derivadas de mieloide

CIM: Concentración inhibitoria mínima

HBP: Hiperplasia Benigna de Próstata

IGF1: Factor de crecimiento parecido a la insulina

LNCaP: Línea celular tumoral de próstata

LTC: Linfocitos T Citotóxicos

MDM2: Proteína Mdm2 (de sus siglas en inglés "murine doble minute 2)

NK: Natural Killer

NFkB: Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas

NMU: N-metil-N-nitrosourea

OMS: Organización Mundial de la salud

PC-3: Línea celular tumoral de próstata

PSA: Antígeno Prostático Específico

STAT-3: Transductor de señal y activador de la transcripción 3

TGF-β1: Factor de crecimiento transformante beta 1

VEGF: Factor de crecimiento vascular endotelial

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es la neoplasia maligna más frecuente en varones, siendo en el Perú, la primera causa de muerte por cáncer en este género¹ y la quinta causa de muerte por cáncer a nivel mundial². Esta neoplasia presenta mayor incidencia en varones por encima de los 50 años³, sin embargo, existen pacientes que no tienen síntomas, detectándose la enfermedad en estadios avanzados, por esta razón, el cáncer de próstata es de lento crecimiento en el 70% de los casos⁴.

De acuerdo al documento técnico “Análisis de la situación del cáncer en el Perú, 2018”, señala que la incidencia de cáncer en el Perú fue de 192,6 casos nuevos por 100 000 habitantes lo que constituye el diagnóstico de 66 627 casos nuevos para ese año. Para el 2018 los cánceres más frecuentes fueron los de mama (10%), próstata (9.8%), estómago (7.9%), cérvix (5.5%) y pulmón (5.1%)⁵.

Un estudio realizado en Perú, reportaron que las regiones con mayor mortalidad fueron Lambayeque, Pirua, Ica, Arequipa, La Libertad y Callao y las de menor mortalidad fueron Madre, de Dios, Ucayali y Loreto¹.

Debe sospecharse de cáncer de próstata en hombres mayores de 50 años que presenten síntomas del tracto urinario inferior como son hematuria visible o disfunción eréctil, aunque estos síntomas también son síntomas comunes de presentación de afecciones benignas que afectan a la próstata, como la hiperplasia prostática benigna y la prostatitis, lo que genera una dificultad en el retraso del diagnóstico^{3, 6}.

La edad es el factor de riesgo más importante. Los factores ambientales implicados incluyen un alto consumo de grasas saturadas y un bajo nivel de selenio, vitamina E y vitamina D en la dieta. La exposición a la radiación también es un factor importante. Se estima que menos del 5% de todos los cánceres de próstata son hereditarios. El riesgo se incrementa por un factor de 1,3 si hay un padre afectado en la familia, y por un factor de 2,5 si hay un hermano que tuvo neoplasia de próstata⁷.

Es una patología que presenta diversos factores de riesgo como son genéticos, edad, raza, obesidad, tipo de alimentación, inflamaciones de la próstata, entre otros; que de acuerdo

a lo señalado por la Dirección General Epidemiología ocupa el quinto lugar a nivel nacional y el primero en el sexo masculino⁵.

Según la Organización Mundial de la Salud, una planta medicinal es cualquier especie vegetal que contiene sustancias que pueden ser utilizadas con fines terapéuticos o que sus principios activos pueden servir de precursores para la síntesis de nuevos fármacos⁸. Las plantas y sus componentes bioactivos han sido utilizados desde la antigüedad, numerosos estudios preclínicos basados en modelos animales han demostrado un efecto beneficioso en el control de enfermedades a través de la modulación de diversas actividades biológicas⁹.

Las plantas con propiedades inmunomoduladoras son un concepto moderadamente reciente en fitomedicina. Además de la mejora de la inmunidad humoral y mediada por células, el concepto de inmunomodulación inicia la activación de las respuestas inmunes "no específicas" que incluyen la activación del sistema del complemento, granulocitos, macrófagos y células asesinas naturales. Por lo tanto, la activación de estas células inmunes esenciales inicia la producción de varios efectos o moléculas (por ejemplo, linfocitos T, citocinas) que participan en la modulación y mejora de las respuestas inmunes¹⁰. Todos estos eventos producen alternativas a la quimioterapia actual para la inmunodeficiencia que brinda protección contra las infecciones causadas por diversos microorganismos y prevenir el desarrollo del cáncer¹¹.

Al investigar sobre la curcuma se puede encontrar reportes que le dan atribuciones de antiinflamatoria, **anticancerígena**, efectos contra enfermedades hepáticas, mejora los niveles de glucosa, previene las cataratas, reduce el riesgo de enfermedades cardiovasculares, previene enfermedades neurodegenerativas, artritis, entre otros¹². La *Curcuma longa* se ha utilizado durante miles de años en el tratamiento de diversas enfermedades debido a la eficacia, accesibilidad y fuente de antioxidantes. Asimismo, estudios de toxicidad demostraron que es bastante seguro en altas dosis¹³. La curcuma tiene especial atención por su potencial de quimioprevención debido a su seguridad y múltiples efectos anticancerígenos¹⁴.

El cáncer es una enfermedad con una alta tasa de mortalidad de acuerdo al estadio de diagnóstico, una de las medidas importantes es la prevención de esta enfermedad a través

del reconocimiento de los factores de riesgo, caso contrario a través de medidas preventivas como es la alimentación y/o fitomedicamentos.

Las características inmunomoduladoras de las plantas están siendo estudiadas ampliamente; debido a que la inmunoterapia estimula simultáneamente a los linfocitos en la protección del cáncer¹⁵.

Formulación del problema

¿Presentará la curcumina y el rizoma pulverizado de la *Curcuma longa* L. (curcuma) respuesta inmunomoduladora con efecto preventivo en el cáncer de próstata inducida en ratas albinas sin efectos tóxicos?

Objetivos

Objetivo general

Evaluar la respuesta inmunomoduladora de la curcumina y el rizoma pulverizado de la *Curcuma longa* L. (curcuma) en la prevención del cáncer de próstata inducida en ratas albinas raza Holtzman.

Objetivos específicos

- Determinar la respuesta inmunomoduladora de los niveles plasmáticos de linfocitos T CD4+ y CD8+.
- Identificar los cambios histológicos de la glándula prostática por efecto de la curcumina y rizoma pulverizado de la *Curcuma longa* L.
- Determinar la toxicidad aguda y crónica de la curcumina y del rizoma pulverizado de la *Curcuma longa* L.
- Identificar los cambios anatomopatológicos en los órganos de ratas albinas raza Holtzman tratadas con la curcumina y el rizoma pulverizado de la *Curcuma longa* L.

Hipótesis

La curcumina y el rizoma pulverizado de la *Curcuma longa* L. (curcuma) presentan respuesta inmunomoduladora como efecto preventivo en el cáncer de próstata inducida en ratas albinas sin efectos tóxicos.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes de investigación

A nivel nacional

De acuerdo a la búsqueda de información a nivel nacional en las diversas bases de datos como son Pub Med, Scopus, Science Direct, Hinari, Cochrane Library, así como en base de datos de los repositorios de las universidades nacionales y privadas, sólo se han encontrado información de estudios de otros efectos farmacológicos y con diferentes extractos como son: actividad antioxidante en extracto etanólico (Aliaga AM & Muñoz LS, (2018)¹⁶); efecto antiinflamatorio en extracto etanólico y gel (Lajo RJ, (2018)¹⁷); capacidad antioxidante *in vitro* del extracto crudo y etanólico (Cosquillo MF, *et al*, (2018)¹⁸); actividad antibacteriana *in vitro* del extracto etanólico (Puente EE & Torres SJ, (2018)¹⁹); actividad hepatoprotectora y antioxidante del extracto liofilizado (Canelo P, *et al*, (2017)²⁰); efecto anticoagulante *in vitro* del extracto etanólico (Villalta KM & García JL, (2017)²¹); evaluar la seguridad del producto (Arroyo J, *et al*, (2016)²²); actividad antibacteriana *in vitro* del extracto hidroalcohólico (Velasco JR & Navarro PA, (2013)²³); efecto citotóxico y genotóxico *in vitro* de extracto crudo (Cotillo MF, *et al*, (2020)²⁴); actividad antioxidante, genotóxica y antitumoral *in vitro* del extracto crudo (Cosquillo M, (2019)²⁵); efecto antifúngico (Saenz LH & Tejada AC (2021)²⁶) y evaluar el efecto antialérgico del extracto atomizado (Arroyo JL, *et al*, (2016)²⁷).

A nivel internacional

Onyeabo Ch, *et al*, (2021)²⁹, al realizar el estudio del extracto metanólico de *Curcuma longa* en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata (HBP) en ratas, se presentó una disminución significativa ($p < 0,05$) en el peso relativo de la próstata y el antígeno prostático específico en comparación con el grupo control, presentando disminución significativa ($p < 0,05$) en la testosterona total en suero y un aumento en el nivel de FSH, no observándose diferencias ($p > 0,05$) en los niveles de estradiol en suero dentro de todos los grupos experimentales, concluyendo que el extracto metanólico de *C. longa* puede ser útil en el tratamiento de la HBP.

Wang N, *et al*, (2019)³⁰, al investigar el potencial terapéutico de una nueva formulación de curcumina para la terapia del cáncer de próstata *in vitro*, demostró que las micelas F68-cis-Cur suprimieron notablemente la proliferación de células de cáncer de próstata

DU145, de una manera dependiente de la dosis y el tiempo. Esta inhibición del crecimiento estuvo acompañada por la detención del ciclo celular en la fase G2 y una inducción más prominente de apoptosis, en comparación con Cur libre. Asimismo, esta formulación redujo la fosforilación de AKT, lo que llevó apoptosis celular mediante la inhibición de la expresión del linfoma 2 de células B y la expresión regulada al alza de Bax y poli escindido (ADP) ribosa polimerasa, concluyendo que las partículas F68-cis-Cur exhiben una actividad antineoplásica prometedora para el tratamiento del cáncer de próstata.

Hong JH, *et al*, (2015)³¹, evaluaron los efectos *in vivo* de la curcumina mediante el uso de xenoinjertos LNCaP, administrando curcumina (500 mg/kg) tres veces por semana durante 4 semanas, mostrando un efecto inhibitorio sobre el crecimiento tumoral durante el período temprano, que fue seguido por un lento aumento en el crecimiento con el tiempo. El crecimiento tumoral se retrasó alrededor del 27% en el grupo de curcumina. El tiempo medio de duplicación del antígeno prostático específico (PSA) en el grupo de curcumina fue aproximadamente el doble que en el grupo no tratado. Los niveles de PSA se redujeron en el grupo de curcumina, concluyendo que la curcumina interfiere inicialmente con el crecimiento del cáncer de próstata mediante la inhibición de la actividad de los receptores de andrógenos y posiblemente mediante la reducción de la expresión de PSA.

Kim SK, *et al*, (2015)³², evaluaron si la curcumina puede evitar el desarrollo de HBP en ratas Wistar. Se usó curcumina a 50 mg/kg administrados por vía oral para 4 semanas. En comparación con el grupo de finasterida como grupo positivo, el grupo de curcumina mostró un efecto protector similar sobre la hiperplasia benigna de próstata (HBP) en morfología histopatológica y volumen prostático. Los resultados de inmunohistoquímica y western blot mostraron la disminución de las expresiones de VEGF, TGF- β 1 e IGF1 en el grupo de curcumina, concluyendo que la curcumina inhibe el desarrollo de HBP y puede ser una especie vegetal útil en el tratamiento o alimento funcional para la HBP.

Yang J, *et al*, (2015)³³, evaluaron el efecto de la curcumina sobre la inducción de la apoptosis en células de cáncer de próstata y expresión de proteínas relacionadas con la apoptosis Bcl-2 y Bax. Las células PC-3 fueron inyectadas por vía subcutánea a los ratones para establecer el modelo de tumor. La curcumina se administró a dosis de 100,

50 y 25 mg/kg. El volumen y el peso del tumor en los grupos que recibieron curcumina fueron significativamente más bajos que el grupo de control ($p < 0.05$) y la tasa de inhibición aumentó después del aumento de la dosis de curcumina. En comparación con el grupo de control, la expresión de Bcl-2 en el grupo curcumina disminuyó gradualmente, mientras que la expresión de la proteína Bax aumentó ($p < 0.05$). La tasa de apoptosis celular aumentó en el grupo de curcumina ($p < 0.05$), concluyendo que la curcumina podría inhibir el crecimiento de PC-3, reduce el volumen y peso del tumor e induce la apoptosis celular debajo de la piel de ratones regulando al alza Bax y a la Bcl-2.

Hejazi J, *et al*, (2013)³⁴, evaluaron los efectos radioprotectores de la suplementación de curcumina. Se usó curcumina a una dosis de tomando 3 g/día (6 cápsulas de 500 mg de un producto comercial que contenía curcumina). No hubo diferencias en los síntomas urinarios, los síntomas intestinales, los síntomas relacionados con el tratamiento y los síntomas sexuales. Los síntomas en el cambio de la orina durante el período de 20 semanas difirieron significativamente entre los grupos ($p = 0.011$) y los pacientes en el período de grupo de la curcumina experimentó síntomas urinarios mucho más leves en comparación con el grupo placebo. Se concluye que la curcumina presenta efecto radioprotector en pacientes con cáncer de próstata sometidos a terapia de radiación mediante la reducción de la gravedad de los síntomas urinarios. Sin embargo, la suplementación con 3 g/día de la curcumina no pudo reducir la gravedad de los síntomas intestinales u otros síntomas relacionados con el tratamiento.

Piantino CB, *et al*, (2009)³⁵, investigaron el efecto antineoplásico de la curcumina en líneas celulares de cáncer de próstata, usando la línea celular LNCaP y PcBra1. El aumento de las concentraciones de curcumina promovió más apoptosis en las células PcBra1. La exposición a 10 y 25 μM de la curcumina indujo apoptosis en 31,9 % y 52,2 % de las células, respectivamente. La apoptosis tardía se indujo en el 37 % de las células después de tratamiento con curcumina 10 μM y 35 % de células con un tratamiento de 25 μM . La necrosis representó menos del 10 % de la muerte en estas células a esas dos concentraciones. Cuando se utilizó curcumina a 50 μM , se observó apoptosis en el 64,3 % de las celdas. Incluyendo la apoptosis tardía y la necrosis, el 98,6 % de las células murieron en respuesta a la curcumina 50 μM . En las células LNCaP fueron similares, aunque la apoptosis tardía fue el fenómeno principal a 25 μM , concluyendo que la

curcumina actúa sobre el cáncer de próstata localizado para inducir la apoptosis y, por lo tanto, puede ser una opción como futuro agente terapéutico.

Pan L, *et al*, (2021)³⁶, investigaron el papel de la curcumina en la proliferación, migración, invasión y apoptosis de las células CaP y el mecanismo subyacente. Se observó que la curcumina impide la proliferación, migración e invasión de las células CaP y promueve su apoptosis de manera dependiente del tiempo y la dosis. La curcumina mejoró la expresión de miR-30a-5p e inhibió la expresión de PCLAF; además, hubo una correlación negativa entre miR-30a-5p y la expresión de PCLAF en tejidos de CaP. Además, la transfección de los inhibidores de miR-30a-5p revirtió parcialmente la función de la curcumina en la proliferación, migración, invasión y apoptosis celular. Se concluye que la curcumina suprimió los comportamientos biológicos malignos de las células CaP al regular el eje miR-30a-5p/PCLAF.

2.2. Bases teóricas

2.2.1 *Curcuma longa* L.

Es una planta herbácea de la familia Zingiberaceae originaria del sudeste asiático³⁷. El género *Curcuma* (Zingiberaceae) contiene mucha importancia económica, medicinal, ornamental y cultural. Es usado principalmente para uso doméstico como condimento. La cúrcuma tiene propiedades antiinflamatorias, hipocolesterolémico, colerético, antimicrobiano, antirreumático, antifibrótico, antiveneno, propiedades antivirales, antidiabéticas, antihepatotóxicas y anticancerígenas se encuentran en el uso doméstico diario como una medicina popular desde tiempos inmemoriales³⁸.

2.2.2. Clasificación taxonómica¹⁶

Reino: Plantae

Division: Magnoliophyta

Clase: Liliopsida

Subclase: Zingiberidae

Orden: Zingiberales

Familia: Zingiberaceae

Género: *Curcuma*

Especie: *longa*

Nombre común: palillo, tumérico, yuquilla, camotillo, cúrcuma

2.2.3 Descripción botánica

Es una planta perenne herbácea rizomatosa que pertenece a la familia del jengibre Zingiberaceae, que es nativa del sur de Asia tropical. Se han identificado hasta 133 especies de cúrcuma en todo el mundo. El rizoma, del que se deriva la cúrcuma, es tuberoso, de piel rugosa y segmentada. Los rizomas maduran debajo del follaje en el suelo. Son de color marrón amarillento con un interior naranja opaco³⁹.

2.2.3 Composición fitoquímica

La curcumina, demetoxicurcumina y bisdemetoxicurcumina conocida colectivamente como curcuminoides (3-6%) son los principales compuestos polifenólicos en los rizomas de la cúrcuma. El colorante principal es la curcumina. Otros compuestos fenólicos presentes en el rizoma de la cúrcuma son 1-hidroxi-1, 7-bis (4-hidroxi-3-metoxifenil)-(6E)-6-hepteno-3,5-diona; 1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)-7-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-(1E, 6E)-1, 6-heptadieno-3,4-diona. El amarillo pálido a aceite volátil amarillo anaranjado (4-6%) obtenido de la cúrcuma consiste en una serie de mono y sesquiterpenos. Los sesquiterpenos se denominaron curcumenona; deshidrocurdiona; (4 S, 5 S)-germacrona 4, 5-epóxido; bisabola 3, 10-dieno 2-uno; arturmerona (Roth et al 1998); bisacumol; bisacurona; curcumenol; isoprocurcumenol; zedoaronediol; procurcumenol; epiprocurcumenol; 4, 5-dihidrobisabola-2,10-dieno; 4-metoxi5-hidroxibisabola-2 y procurcumadiol³⁹⁻⁴¹.

2.2.4 Curcumina

La curcumina es uno de los componentes más importantes de la familia de curcuminoides. También se llama diferuloilmetano, que se puede aislar del rizoma de *Curcuma longa* L. Fue descubierto por primera vez en 1815⁴².

Curcumina es un compuesto fenólico y es el ingrediente principal de la *Curcuma longa*. Se extrae como pigmento amarillo del rizoma, que se ha utilizado ampliamente en curries y mostazas. Presenta propiedades antiinflamatoria y antioxidante. Además, la curcumina puede alterar los patrones de expresión génica de varias proteínas inducidas por el estrés

y genes implicados en la angiogénesis. Finalmente, la curcumina puede inhibir la actividad de muchos factores importantes de transcripción, como NFkB y AP-1³⁵.

Asimismo, este compuesto químico posee varias bioactividades como es regular a la baja ciclina D1, ciclina E, MDM2 y mejora los supresores de tumores p21, p27 y p53, que conduce a la detención del ciclo celular, inhibición de proliferación e inducción de apoptosis de varias de líneas de células cancerosas⁴³.

La biodisponibilidad de la curcumina parece ser baja y los niveles plasmáticos en rango nanomolar a micromolar han sido detectados después de la administración oral de este compuesto. El consenso general es que en estudios *in vitro* con curcumina en el rango de 10 μ M o más puede tener relevancia en la fisiología humana. Su papel como agente quimiopreventivo puede residir principalmente dentro del tracto gastrointestinal donde su concentración no depende de la absorción sistémica. A pesar de la baja biodisponibilidad, varios estudios en animales han demostrado actividad anticancerígena a nivel cervical, mama, cánceres de próstata, hígado y pulmón. La curcumina inhibe el tumor, el crecimiento celular y promueve la apoptosis a través de la modulación de biomarcadores cancerígenos específicos como ciclooxigenasa-2 (COX-2), factor nuclear kappa (NF-kB), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), ciclina D1 y STAT-3^{42, 44, 45}.

Curcumina es conocido por ser el más eficaz, seguro, no tóxico, y también exhibe una gama de acciones biológicas. El principal problema con la curcumina es su mala biodisponibilidad y baja absorción. Por lo tanto, varios investigadores se están concentrando en mejorar su biodisponibilidad, eficacia terapéutica, y propiedades farmacológicas para el tratamiento de enfermedades humanas a través de muchos métodos, incluyendo el desarrollo de nuevos derivados de la curcumina. Modificación estructural de la curcumina resulta en compuestos con múltiples actividades biológicas adecuadas para el tratamiento de diversas enfermedades, tales como enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedades neurodegenerativas, etc⁴⁶.

Terapéuticamente, la curcumina y sus derivados son ampliamente utilizados como potenciales agentes anticancerígenos, antiinflamatorios, antimicrobianos y antioxidantes. Se han reportado los esfuerzos para sintetizar nuevos derivados de la curcumina con actividades biológicas mejoradas. Los ensayos clínicos han demostrado que la actividad

biológica de los fármacos, como la curcumina, se puede lograr mejorando la actividad del fármaco. Los investigadores han encontrado que la curcumina posee propiedades anticancerígenas debido a su efecto en muchas vías biológicas implicadas en la mutagénesis, expresión de oncogén, tumorigenesis, regulación del ciclo celular, apoptosis, y metástasis. Por lo tanto, para mejorar las limitaciones y aumentar las actividades anticancerígenas de la curcumina, se han dedicado esfuerzos extensos continuamente a las síntesis de nuevos derivados de la curcumina. Los derivados de la curcumina exhibieron varias actividades anticancerígenas en líneas celulares cancerosas, como próstata, mama, y células de cáncer de colon⁴⁷⁻⁴⁸.

La curcumina no tiene toxicidad notable, y los datos existentes sugieren que la combinación de curcumina con agentes quimioterapéuticos es un enfoque superior para el tratamiento del cáncer de colon. La curcumina mostró resultados similares de eficacia *in vitro* como oxaliplatino. Además, curcumina se ha divulgado como extremadamente seguro, incluso en dosis relativamente altas en varios modelos animales y estudios clínicos. La actividad anticancerígena de la curcumina *in vitro* e *in vivo* y los resultados revelaron el potente efecto inhibitorio de la curcumina en la carcinogénesis en tres etapas: angiogénesis, promoción tumoral y crecimiento tumoral. El Instituto Nacional del Cáncer (NIC) nominó a la curcumina como agente anticancerígeno. En 1987, fue la primera vez que se reportó la actividad anticancerígena de la curcumina utilizando sujetos humanos⁴⁹.

La curcumina tiene una amplia gama de actividades biológicas, incluyendo antiinflamatorio, antimicrobiano, antioxidante, y el anticancerígeno, actividades antidiabéticas. Por lo tanto, la curcumina se conoce como un medicamento prometedor en el tratamiento de enfermedades humanas, tales como enfermedades infecciosas, cáncer, enfermedades neurodegenerativas, y diabetes. Sin embargo, el uso de curcumina es limitado debido a los siguientes factores: baja solubilidad acuosa; inestabilidad en condiciones acuosas; mala biodisponibilidad y mala captación celular. Los derivados de la curcumina inhiben la proliferación tumoral, la metástasis, el crecimiento, la invasión y la angiogénesis y causan daño en las células resistentes a la apoptosis⁵⁰.

2.2.5 Cáncer de próstata (CaP)

La presentación inicial y clínica del CaP puede variar mucho entre los pacientes. El espectro clínico varía desde una enfermedad indolente con un riesgo extremadamente

bajo de progresión a variantes de enfermedad altamente agresivas con recurrencia y altas tasas de mortalidad ⁵¹.

La incidencia y la mortalidad del cáncer de próstata en todo el mundo se correlacionan con el aumento de la edad, siendo la edad promedio en el diagnóstico de 66 años. Para los hombres afroamericanos, la tasa de incidencia es más alta que en blancos, con 158,3 casos nuevos por cada 100 000 hombres y su mortalidad es aproximadamente el doble que la de los hombres blancos. Se ha planteado la hipótesis de que las razones de esta disparidad se deben a diferencias en factores sociales, ambientales y genéticos. Aunque se estiman 2 293 818 nuevos casos hasta el 2040, con un aumento de la mortalidad en 1,05%⁵².

2.2.6 Epidemiología

La tasa de incidencia varía según las regiones y las poblaciones. Las tasas de incidencia son muy variables en todo el mundo. La tasa estandarizada por edad fue más alta en Oceanía (79,1 por cada 100 000 personas) y América del Norte (73,7), seguida de Europa (62,1). Por el contrario, África y Asia tienen tasas de incidencia inferiores a las de los países desarrollados (26,6 y 11,5, respectivamente)⁵²⁻⁵³.

La incidencia de cáncer de próstata aumenta con la edad. Aunque solo 1 de cada 350 hombres menores de 50 años serán diagnosticado con cáncer de próstata, la tasa de incidencia aumenta hasta 1 de cada 52 hombres entre 50 y 59 años. La tasa de incidencia es de casi el 60 % en hombres mayores de 65 años⁵⁴.

Las investigaciones han demostrado que los hombres afroamericanos tienen la incidencia más alta de cáncer de próstata en todo el mundo y tienen más probabilidades de desarrollar la enfermedad antes en comparación con otros grupos raciales y étnicos. Esto se refleja en los datos no solo de los hombres afroamericanos, sino también de los caribeños y los hombres negros en Europa, lo que sugiere que poseen antecedentes genéticos comunes y ambientales más propensos al desarrollo del cáncer⁵⁵.

2.2.7 Factores de riesgo

La etiología del cáncer de próstata es objeto de numerosos estudios y sigue siendo en gran parte desconocida en comparación con otros cánceres comunes. Los factores de riesgo

que están bien establecidos son la edad avanzada, el origen étnico, los factores genéticos y los antecedentes familiares. Otros factores asociados positivamente con el cáncer de próstata incluyen la dieta: mayor consumo de grasas animales saturadas y carnes rojas, exceso de calcio y lácteos, menor consumo de frutas, verduras, obesidad e inactividad física, inflamación prostática, hiperglucemia, infecciones y exposición ambiental a sustancias químicas o radiación ionizante⁵⁶.

2.2.8 Cuadro clínico

Los pacientes con cáncer de próstata pueden ser asintomáticos o pueden tener algunos de los siguientes síntomas urinarios, como polaquiuria, urgencia miccional, escaso flujo o dificultad para empezar a orinar o tener vaciado incompleto. Asimismo, puede presentar hematuria, hematospermia, disfunción eréctil por diseminación local, anemia inexplicable y/o dolor en la cadera, espalda o pelvis por metástasis⁵⁶.

2.2.9 Diagnóstico

El diagnóstico se alcanza después de la combinación de los antecedentes, signos y síntomas, examen físico que incluye el tacto rectal, prueba de PSA, la ecografía transrectal prostática y la biopsia prostática. En casos de evaluar la extensibilidad o metástasis del cáncer de próstata se solicitará estudio de tomografía axial computarizada y/o resonancia magnética nuclear. La ecografía transrectal y la biopsia de próstata se utilizan para obtener núcleos de tejido para el diagnóstico histológico y es considerada como la investigación estándar de oro para el diagnóstico de cáncer de próstata. Algunos hombres serán diagnosticados después de una resección transuretral de la próstata que se realiza para aliviar los síntomas urinarios en aquellos pacientes con hiperplasia benigna de la próstata. Una minoría de pacientes puede ser diagnosticado clínicamente con niveles muy altos de PSA, tacto rectal y gammagrafía ósea positiva⁵⁶.

2.2.10 Patología

El 95% de los cánceres primarios de próstata son adenocarcinomas. La neoplasia intraepitelial prostática (NIP: células epiteliales atípicas no invasivas dentro de acinos de apariencia benigna) a menudo está presente en asociación con el adenocarcinoma prostático. El NIP se subdivide en grado bajo y grado alto. La forma de alto grado puede ser un precursor del adenocarcinoma⁵⁷.

2.2.11 Puntuación de Gleason

La puntuación de Gleason se calcula según el grado del patrón histológico dominante, desde el grado 1 (bien diferenciado) hasta el grado 5 (muy poco diferenciado). La puntuación clásica se obtiene sumando los dos grados del patrón más prevalentes, lo que da una puntuación que oscila entre 2 y 10. Debido a que existe cierta evidencia de que el componente menos diferenciado de la muestra puede proporcionar información de pronóstico independiente, la puntuación a menudo se obtiene mediante sus componentes separados (p. ej., puntaje de Gleason $3 + 4 = 7$; o $4 + 3 = 7$)⁵⁸.

2.2.12 Mortalidad

Las tasas internacionales de mortalidad por cáncer de próstata varían considerablemente en todo el mundo. En 2018, las tasas de mortalidad más altas se registraron en América Central (10,7 por cada 100 000 habitantes), seguida de Australia y Nueva Zelanda (10,2) y Europa Occidental (10,1). La tasa más baja se registró en los países de Asia (Centro-Sur, 3,3; Este, 4,7 y Sudeste, 5,4) y Norte de África (5,8). Un tercio de las muertes por cáncer de próstata ocurrieron en Asia (33,0 %, 118 427 de muertes), seguida de Europa (29,9 %, 107 315 de muertes). La tasa de mortalidad por cáncer de próstata aumenta con la edad y casi el 55 % de todas las muertes ocurren después de los 65 años⁵²⁻⁵³.

2.2.11 Tratamiento

- **Prostatectomía radical:** La cirugía no se considera como monoterapia en cáncer de próstata; sino que es parte de los enfoques de multimodalidad. La cirugía se sugiere principalmente para el carcinoma de próstata localmente avanzado de alto riesgo. La prostatectomía radical (vía perineal o vía retropúbica) y la linfadenectomía pélvica son los tipos de cirugía más aplicables en el cáncer de próstata que consiste en extraer completamente la glándula prostática⁵⁹.
- **Radioterapia externa:** Se considera la segunda modalidad terapéutica principal para el cáncer de próstata localizados de alto riesgo. La radioterapia de haz externo y la braquiterapia son estrategias de tratamiento ampliamente utilizadas. La braquiterapia de dosis baja consiste en la inserción permanente de un implante radiactivo con una vida media de 60 días bajo la guía de ultrasonido. Esta técnica puede ser eficaz para todos los pacientes sin metástasis a distancia y con una esperanza de vida de al menos 5-10 años⁶⁰.

- **Terapia hormonal:** Los andrógenos se consideran como el principal responsable para el tumor de la próstata. La testosterona representa más del 90 % de la función androgénica sistémica y la dihidrotestosterona (DHT) es su variante importante. El receptor de andrógenos (RA) es un factor de transcripción dependiente de ligandos que actúa en el núcleo de las células. El RA se une a la testosterona y la DHT con una afinidad similar, aunque la DHT es un andrógeno más potente por razones estructurales y bioquímicas. La terapia de privación de andrógenos (TPA) con enfoque médico o quirúrgico se considera el tratamiento inicial para el cáncer de próstata metastásico. Los efectos clínicos beneficiosos de la TPA en hombres con cáncer de próstata metastásico sintomático son rápidos y espectaculares. La base del tratamiento es la inhibición de varias hormonas, receptores o enzimas a lo largo de la vía de producción de andrógenos⁶¹.
- **Quimioterapia:** en general, la quimioterapia no se considera una forma muy eficaz contra el cáncer de próstata. Sin embargo, después de ese tiempo, el uso de quimioterapia en pacientes con cáncer de próstata refractario a hormonas ha mostrado mejoras significativas en el dolor y la calidad de vida, así como disminuciones en el nivel de PSA⁶².
- **Crioterapia:** es una estrategia en la que se aplica frío extremo para destruir el tejido anormal, incluido los tumores de la próstata. El líquido sobreenfriado se rocía sobre el tejido enfermo usando nitrógeno líquido como solución refrigerante. Para el tratamiento del cáncer de próstata localizado de bajo riesgo, la crioterapia focal ha surgido como una opción menos invasiva⁶³⁻⁶⁴.

2.2.12 Respuesta inmunomoduladora en el cáncer

El cáncer es causado por la proliferación y progresión descontroladas de células anormales, lo que eventualmente podría conducir a la muerte. Las terapias más eficientes contra el cáncer deben suprimir el crecimiento del tumor, prevenir la progresión y la metástasis.

El sistema inmunológico del huésped, monitorea continuamente el cuerpo en busca de patógenos y antígenos invasores, también juega un rol importante en el microambiente

del tumor y contribuye a la heterogeneidad del cáncer. Los mecanismos que permiten el desarrollo y la progresión del tumor consta de tres fases: eliminación, equilibrio y escape. En el primero, las células cancerosas evitan que el sistema inmunitario elimine nuevas células cancerosas; luego logran un equilibrio con las células inmunitarias; y por último, escapan a la vigilancia inmunológica⁶⁵.

Un régimen eficaz de terapia contra el cáncer también debe minimizar la toxicidad para las células normales, ya que muchos pacientes con cáncer responden a los tratamientos citotóxicos pero sucumben a los efectos secundarios como la caquexia, la pérdida de peso, la fatiga y la tormenta de citoquinas⁶⁶.

En el ciclo del cáncer y la inmunidad, el compartimento linfoide del sistema inmunitario incluye células natural killer tipo T (NKT), células T CD4+, células T CD8+ y células B. Estas células pueden ejercer citotoxicidad específica de antígeno, principalmente con células T, o citotoxicidad no específica, principalmente con células NK, contra células cancerosas. Las células T CD8+ son las principales células efectoras contra el cáncer. Pueden diferenciarse en linfocitos T citotóxicos en órganos linfoides al encontrar células presentadoras de antígeno (CPA). Las células dendríticas (CD) son las principales CPA que presentan péptidos específicos de tumores a las células T CD8+. Las células T también pueden secretar diferentes tipos de citocinas para promover sus funciones y pueden interactuar con otras células inmunitarias⁶⁷⁻⁶⁸.

Las células T secretan interleucina-2 (IL-2), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interferón gamma (IFN- γ), que pueden mejorar las actividades citotóxicas de los macrófagos y las funciones de presentación de antígenos de las CD. Sin embargo, en el microambiente tumoral inmunosupresor, la inflamación crónica puede promover el crecimiento y la supervivencia de las células cancerosas, y cambiar la respuesta inmunitaria de tipo Th1 a la respuesta de tipo Th2. Las citoquinas de tipo Th2, como IL-4, IL-10 y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), son dominantes y pueden reclutar células Foxp3 + T reguladoras (Treg), macrófagos polarizados M2 y monocitos, así como de células B reguladoras (Breg). Estas células promueven aún más la angiogénesis, la migración y la metástasis del cáncer⁶⁹.

Además, las células NK son los principales componentes de la respuesta inmunitaria innata. Reconocen patógenos, agentes nocivos y células cancerosas mediante señales de "falta de sí mismo". Por lo tanto, las células NK pueden seleccionar y lisar células "no propias" que no expresan moléculas de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) en su superficie. La citotoxicidad de las células NK también está controlada por receptores de activación, como los receptores de citotoxicidad naturales (RCN), y por receptores inhibitorios, como los receptores de tipo inmunoglobulina inhibidores de células asesinas (ICA). Estos receptores reconocen señales de estrés y ligandos de CMH de clase I propios, respectivamente, para determinar las funciones de las células NK. Sin embargo, las funciones de las células NK pueden ser suprimidas por las células Treg y las células supresoras derivadas de mieloide (CSDM), así como por sus citoquinas, incluidas IL-10 y TGF- β , en el microambiente tumoral inmunosupresor⁷⁰⁻⁷¹.

El compartimento mieloide del sistema inmunitario incluye macrófagos, CD, granulocitos y monocitos. La característica más importante de estas células es su plasticidad funcional en el microambiente. Las CD pueden capturar y mostrar antígenos derivados del cáncer para permitir el reconocimiento por parte de los linfocitos T. Por lo tanto, las CD son iniciadores clave de la respuesta inmune contra las células cancerosas. Sin embargo, las células Treg y los altos niveles de IL-10 pueden suprimir la maduración de CD, por lo que esas células permanecen inmaduras y se convierten en subgrupos de CSDM⁷².

Los macrófagos son células diferenciadas del linaje fagocítico mononuclear. Los macrófagos "activados", o macrófagos similares a M1, están involucrados en la respuesta de tipo Th1 a los patógenos. Tras la activación por IFN- γ y receptores tipo Toll (TLR), los macrófagos tipo M1 secretan IL-12, TNF- α , especies reactivas de oxígeno (ROS) y óxido nítrico (NO) para matar patógenos y células anormales. Se han encontrado macrófagos "activados alternativamente", o macrófagos similares a M2 o asociados a tumores (MAT), en el microambiente tumoral. Secretan factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF), IL-10 y TGF- β para reclutar células Treg, así como para suprimir las células T CD8 + y las células NK⁷³⁻⁷⁵.

Los neutrófilos, son la primera defensa contra bacterias y virus, son responsables de la inflamación aguda y la cicatrización de heridas. Al igual que los MAT, los neutrófilos

asociados a tumores pueden generar VEGF, IL-10, arginasa 1 (Arg-1) y metaloproteínasa de matriz (MMP) para promover la angiogénesis, la migración y la metástasis de las células del cáncer⁷⁶⁻⁷⁷.

Las CSDM se consideran las células inmunosupresoras más potentes en el microambiente tumoral. Los dos tipos principales son las CSDM polimorfonucleares (PMN-CSDM), que son morfológica y fenotípicamente similares a los neutrófilos, y las CSDM monocíticas (CSDM-M), que se asemejan a los monocitos⁷⁸⁻⁷⁹.

Estas células se caracterizan por sus funciones: suprimir las células T y las células NK y secretar citoquinas como Arg-1, NOS inducible (iNOS), TGF- β e IL-10⁸⁰⁻⁸².

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

3.1. Tipo de Investigación

Es un estudio de tipo aplicado, observacional, descriptivo y prospectivo⁸³.

3.2. Consideraciones éticas

El presente trabajo estuvo basado en las 3R's: refinamiento, reducción y reemplazo. (Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 2011), considerando la Guía de ética para animales de experimentación Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, recomendaciones para el Cuidado y Uso de Animales (ILAR, 2000) y la Ley de protección de animales (Ley N°27265)⁷⁶⁻⁷⁸. Se solicitó la aprobación por el Comité de Ética de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. (Anexo 1).

3.3. Diseño metodológico

Es un estudio experimental⁸³.

3.4 Unidad de análisis

- Curcumina al 95% de pureza.
- Rizoma pulverizado de *Curcuma longa* L.
- Ratas albinas raza Holtzman machos de tres meses de edad con peso entre 250 a 300 gramos.
- Ratones albinos BALB/c *mus musculus* machos de dos meses de edad con peso entre 25 a 30 gramos.

3.5 Población de estudio

Ratas y ratones albinos machos obtenidos del bioterio del Instituto Nacional de Salud ubicado en el distrito de Chorrillos de la ciudad de Lima.

3.6 Muestra o tamaño de la muestra

Se utilizó 36 ratas albinas machos, constituidos en seis grupos: uno: control negativo; dos: control positivo; tres, cuatro y cinco: recibirán el rizoma pulverizado de *Curcuma longa* L. y el grupo seis la curcumina. Asimismo, se utilizó 50 ratones divididos al azar en 05 grupos de 05 animales (25 para rizoma pulverizado y 25 para curcumina).

3.7. Técnicas de la parte experimental (Anexo 4)

3.7.1 Obtención del rizoma de *Cúrcuma longa* L. y de la Curcumina

Las muestras fueron proporcionadas por la empresa Amazon Andes Healthy Sustainable Fair. El rizoma de curcuma fue recolectada en el distrito de Perene (751 msnm), provincia de Chanchamayo, región Junín. El rizoma pulverizado fue conservado a una temperatura de 4 a 8 °C en frasco ámbar para protegerlo de la luz y humedad ⁸⁷. La curcumina fue obtenida a través del laboratorio fitoquímico Jiaherb Phytochem, que es una empresa certificada cGMP, serie ISO, Kosher y Halal, dedicada a la identificación, desarrollo y fabricación de extractos botánicos y sus derivados, y la importación de la curcumina al 95% de pureza (HPLC). (Anexos 2 y 3). La preparación de las soluciones se realizó con agua destilada y Tween 80 al 2%.

3.7.2 Evaluación de la inducción del cáncer de próstata en ratas albinas⁸⁸.

Se utilizó ratas albinas machos, 36 animales que fueron distribuidos aleatoriamente en 6 grupos; según el siguiente diseño experimental:

Tabla 1. Distribución de los grupos experimentales

N°	Grupo	Experimentación
1	Control negativo	Agua destilada 2 mL/kg;
2	Control positivo	T 100 mg/kg + P 50 mg/kg + NMU 50 mg/kg
3	Grupo experimental 1	RP 200 mg/kg + T 100 mg/kg + P 50 mg/kg + NMU 50 mg/kg
4	Grupo experimental 2	RP 400 mg/kg + T 100 mg/kg + P 50 mg/kg + NMU 50 mg/kg
5	Grupo experimental 3	RP 600 mg/kg + T 100 mg/kg + P 50 mg/kg + NMU 50 mg/kg
6	Grupo experimental 4	Curcumina 20 mg/kg + T 100 mg/kg + P 50 mg/kg + NMU 50 mg/kg

Leyenda: RP: Rizoma pulverizado, T: testosterona, P: progesterona; NMU: N-metil-nitrosourea

La inducción del cáncer de próstata de ratas se hizo administrando progesterona por 18 días consecutivos a dosis de 50 mg/kg por vía intramuscular, testosterona a 100 mg/kg vía intramuscular por tres días consecutivos, y una solución de N-metil-nitrosourea (NMU) por vía intraperitoneal que se disolvió en solución salina fisiológica que contenía ácido acético al 0,05 a dosis de 50 mg/kg⁸⁸ al inicio y a la mitad del experimento (tercer mes) a los grupos 2, 3, 4, 5 y 6. Seguidamente se administró la solución acuosa del polvo

del rizoma de *Curcuma longa* a dosis de 200, 400 y 600 mg/kg y la solución acuosa de curcumina a dosis de 20 mg/kg diariamente durante cinco meses.

3.7.3 Ecografía de próstata

Para el examen ecográfico de la próstata, el animal de experimentación fue sujetado y/o anestesiado para evitar su movimiento continuo, colocándose en posición supina. Se utilizó un transductor lineal de 12 MHz aplicando gel acústico. Se realizó una exploración transversal completa desde el aspecto caudal del abdomen hasta la región inguinal y una exploración longitudinal se efectuó mediante el modo B, se obtuvo las medidas correspondientes de la próstata de todas las ratas experimentales y controles. El presente examen fue realizado por un médico veterinario colegiado⁸⁹.

Procedimiento de sujeción y/o anestesia

Para la sujeción del animal de experimentación, esta se realizó con una mano desde el dorso hacia el vientre dándole soporte con toda la palma de la mano y con la otra mano del mismo manipulador se tomó la pata derecha o izquierda (esto dependió del ecografista, si es diestro o zurdo) y el profesional que realizó la ecografía, sujeta la pata correspondiente⁸⁹. Dicha sujeción se realizó con el mayor cuidado posible, sin apretar ni forzar al animal para evitar lesiones de traumatismo mecánico⁹⁰.

En caso que el animal no se dejó sujetar adecuadamente y con ello se podría causar lesiones de traumatismo mecánico, se realizó la anestesia del animal con pentobarbital a dosis de 30 mg/kg por vía intraperitoneal⁹¹.

3.7.4 Determinación de Linfocito T CD4+ y CD8+ en sangre de ratas por citometría de flujo:

Para el dosaje de células T CD4+ y CD8+, se colectó sangre en tubos tratados con heparina y se incubó con anticuerpos monoclonales anti-rata CD4-Ficoeritrina (PE) -Cy7 (0.7 µl/muestra) y CD8a-Fluoresceinisotiocianato (FITC) anti-rata (0.3 µl/muestra) (BD Biosciences Pharmingen) durante 20 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad. Posteriormente, las muestras fueron mezcladas con 500 µl de BD FACS Lysing Solution (BD Biosciences). Se incubó durante 10 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad, se lavó con solución salina tamponada con fosfato (PBS), se centrifugó (300 g durante 5 min a temperatura ambiente), se diluyó con 200 µl de PBS y se analizó por citómetro de flujo BD FACS Calibur (BDBiosciences). Los residuos fueron eliminados mediante la

dispersión frontal y la dispersión lateral (FSC × SSC) y las proporciones de subpoblaciones de linfocitos se expresaron como porcentajes de linfocitos totales. Los resultados se analizaron utilizando el software FlowJo⁹²⁻⁹³.

3.7.5 Determinación de la toxicidad aguda del rizoma de *Cúrcuma longa* L. y curcumina en ratones albinos.

Los animales de experimentación fueron adaptados a las condiciones de laboratorio. Los animales fueron marcados y pesados el día del ensayo experimental para el cálculo de las dosis respectivas por grupo experimental. Se utilizó 50 ratones de 2 meses de edad con un peso de 20 a 25 gramos divididos al azar en 05 grupos de 05 animales (25 para rizoma pulverizado y 25 para curcumina). Los animales de experimentación fueron distribuidos en los siguientes grupos:

- Grupo 1: Agua destilada a 0,5 mL
- Grupo 2: Rizoma y curcumina a dosis de 0,5 g/kg en solución
- Grupo 3: Rizoma y curcumina a dosis de 1 g/kg en solución
- Grupo 4: Rizoma y curcumina a dosis de 1,5 g/kg en solución
- Grupo 5: Rizoma y curcumina a dosis de 2,0 g/kg en solución

Se administró las dosis por vía orogástrica por una sola vez y se realizó la observación de los animales por un tiempo de 72 horas, en donde se contó el número de muertes a las 24, 48, 72 horas hasta los 14 días y esta fue la definitiva para hallar la dosis letal tóxica del rizoma y curcumina⁹⁴⁻⁹⁵.

3.7.6 Determinación de la toxicidad crónica del rizoma de *Cúrcuma longa* L. y curcumina en ratas albinas.

Los animales de experimentación fueron adaptados a las condiciones de laboratorio. Los animales fueron marcados y pesados periódicamente hasta la culminación del ensayo experimental. Se utilizó 36 ratas divididos al azar en 06 grupos de 06 animales. Los animales de experimentación utilizados para el ensayo de toxicidad crónica son los mismos animales de experimentación del ensayo del ensayo de inducción del cáncer de próstata. Se administró las dosis determinadas de las sustancias por vía orogástrica diariamente hasta la culminación del ensayo experimental (05 meses) y al grupo control agua destilada. Concluido el ensayo de toxicidad crónica se procedió a la obtención de

sangre por punción cardiaca para la realización de los análisis: Hematológico: hemograma completo. Bioquímicos: glucosa, urea, creatinina, perfil hepático, perfil lipídico, PCR y antígeno específico de la próstata (PSA).

Las ratas se eutanizaron mediante administración intraperitoneal de pentobarbital (100 mg/kg), a fin de lograr una muerte rápida y pacífica. Todos los órganos fueron conservados en formol al 10% para posteriormente realizar el examen anatomopatológico de dichos órganos y comparar en relación al grupo control negativo y positivo⁹⁵⁻⁹⁶.

3.8 Procesamiento de la información o de datos

Los datos obtenidos se presentaron como medias \pm desviación estándar y se representó en tablas y figuras. Las diferencias entre las medias se analizaron mediante el análisis de varianza, la prueba T-Student y la prueba de comparaciones múltiples de Tukey y Dunnett con un nivel de confianza del 95 %, para el cual se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 24⁹⁷⁻⁹⁸.

CAPÍTULO IV. RESULTADOS

4.1 De la Respuesta inmunomoduladora

Tabla 2. Resultado del número de linfocitos T CD4+ y CD8+ en las ratas inducidas a cáncer de próstata

Tratamiento	Leucocitos	Linfocitos T (N°)	Linfocitos T (%)	Linfocitos CD4+ (N°)	Linfocitos CD4+ (%)	Linfocitos CD8+ (N°)	Linfocitos CD8+ (%)
Control negativo (Agua destilada)	10372,5 ± 1,87	1652,5 ± 1,87	15,98 ± 0,03	1175,83 ± 1,64	11,31 ± 0,02	454,3 ± 3,14	4,30 ± 0,12
Control positivo	8946,5 ± 1,87*	366,5 ± 1,87*	4,09 ± 0,05*	286,5 ± 1,09*	3,19 ± 0,02*	72,5 ± 0,24*	0,84 ± 0,02*
Curcuma 200 mg/kg	12011,5 ± 1,87	623,5 ± 2,43	5,18 ± 0,02	531 ± 2,19	4,57 ± 0,13	79,9 ± 0,69**	0,69 ± 0,02**
Curcuma 400 mg/kg	7356,3 ± 1,63	641,5 ± 2,74	8,66 ± 0,01	426,5 ± 1,87	5,75 ± 0,02	204,5 ± 1,87	2,78 ± 0,02
Curcuma 600 mg/kg	10874,7 ± 2,16	745 ± 3,74	6,82 ± 0,01	553 ± 2,28	5,08 ± 0,02	172 ± 1,41	1,57 ± 0,02
Curcumina 20 mg/kg	7848 ± 2,37	376 ± 2,83	4,77 ± 0,02	314 ± 2,36	3,96 ± 0,01	52,12 ± 0,05**	0,67 ± 0,01**

Los valores son expresados como media ± desviación estándar. (*) Existe diferencia significativa con las medias de los tratamientos ($p < 0,05$). (**) No existe diferencia significativa ($p > 0,05$). El valor porcentual es obtenido del número de linfocitos T totales, CD4+ y CD8+ sobre el total de leucocitos.

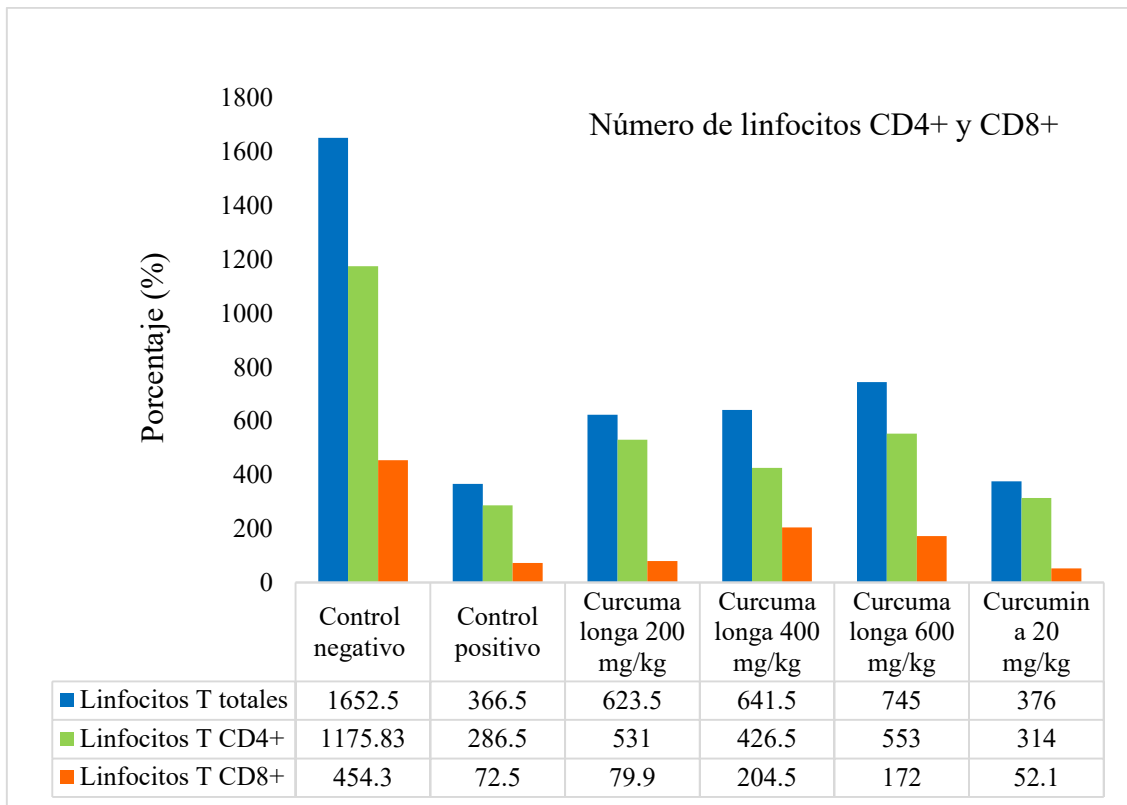


Figura 1. Número de linfocitos T CD4+ y CD8+ con los diferentes tratamientos

En la Figura 1, se muestra la comparación de los valores de los linfocitos T totales y de los subgrupos poblacionales CD4+ y CD8+, observando mejores niveles en los grupos que recibieron los tratamientos del polvo pulverizado de *Curcuma longa*.

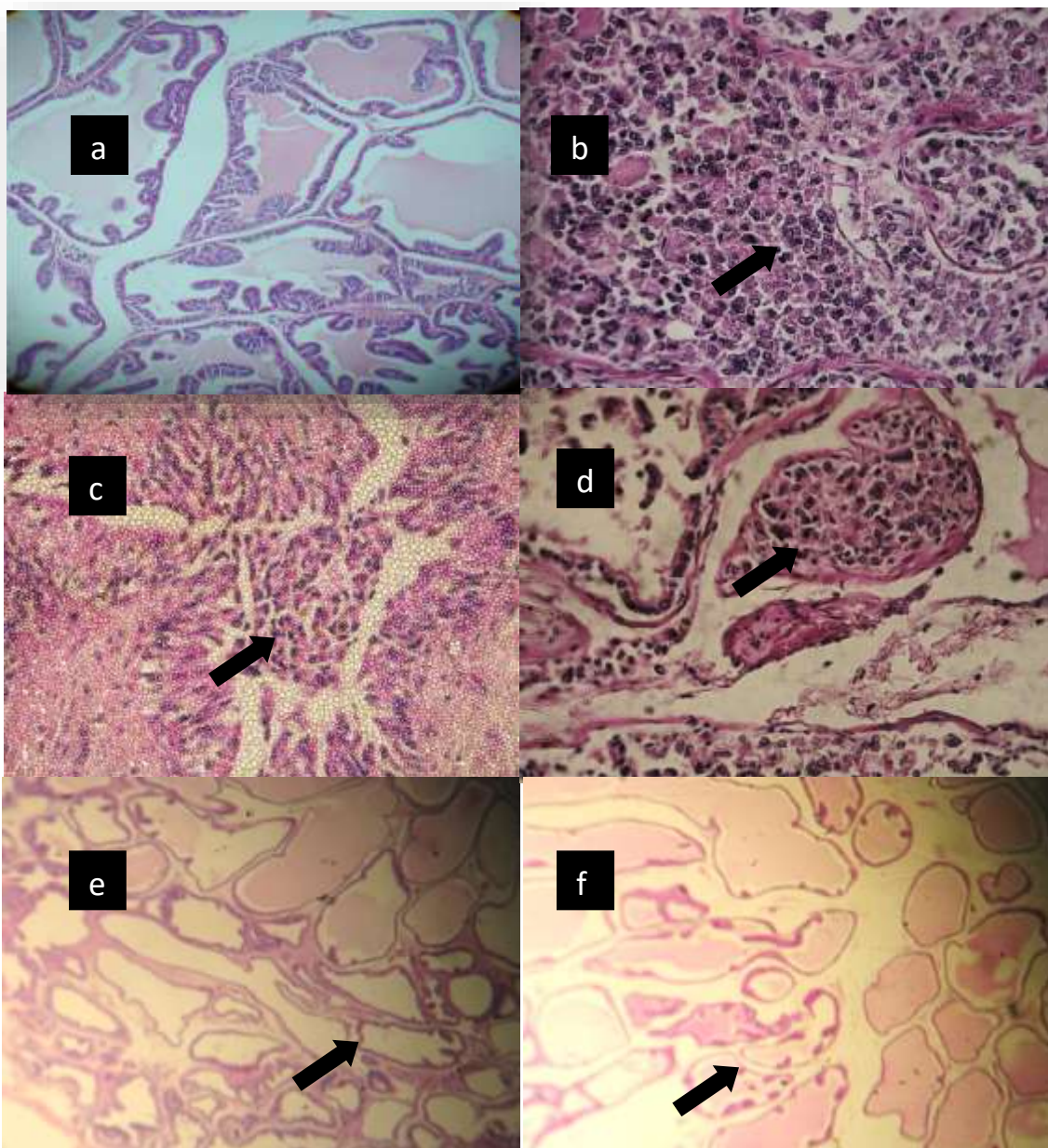


Figura 2. Resultados de anatomía patológica 5x: (a) control negativo: próstata normal; (b) control positivo: adenocarcinoma de próstata (flecha); (c) y (d) curcuma a dosis de 200 y 400 mg/kg (flechas) en donde se observa adenocarcinoma de próstata y (e) curcuma a dosis de 600 mg/kg y (f) curcumina dosis de 20 mg/kg donde se observa hiperplasia de próstata (flechas)

En la Figura 2, se observa la presencia de adenocarcinoma de próstata en el grupo control positivo, grupo a dosis de 200 y 400 mg/kg. A la dosis de 600 mg/kg y curcumina a dosis de 20 mg/kg se observó hiperplasia benigna de próstata.

4.2 De la toxicidad aguda

Tabla 3. Toxicidad aguda de la *Curcuma longa* y curcumina

Grupos	Extractos	Nº de animales	Nº de animales muertos	Porcentaje
Grupo 1	Agua destilada a 0,5 mL	4	0	0
Grupo 1	Rizoma de <i>Curcuma longa</i> a 0,5 g/kg	4	0	0
Grupo 2	Rizoma de <i>Curcuma longa</i> a 1,0 g/kg	4	0	0
Grupo 3	Rizoma de <i>Curcuma longa</i> a 1,5 g/kg	4	0	0
Grupo 4	Rizoma de <i>Curcuma longa</i> a 2,0 g/kg	4	0	0
Grupo 5	Curcumina a 0,5 g/kg	4	0	0
Grupo 6	Curcumina a 1,0 g/kg	4	0	0
Grupo 7	Curcumina a 1,5 g/kg	4	0	0
Grupo 8	Curcumina a 2,0 g/kg	4	0	0

En la tabla 3, se muestra que en el ensayo de toxicidad aguda no se ha presentado mortalidad a las dosis ensayadas.

4.3 De la Toxicidad crónica

Tabla 4. Resultados de la toxicidad crónica a nivel hematológico

Tratamiento	Leucocitos	Eritrocitos	Hemoglobina	Hematocrito	Plaquetas	Neutrófilos	Linfocitos
Control negativo (Agua destilada)	9,56 ± 0,02	7,22 ± 0,11	12,33 ± 0,14	35,5 ± 1,05	796000 ± 5830,95	51,5 ± 1,04	47,17 ± 1,47
Curcuma 200 mg/kg	10,45 ± 0,10	7,25 ± 0,18	13,23 ± 0,21	36,55 ± 1,08	793333.3 ± 7201,85	85,33 ± 1,03 ^a	16,17 ± 1,14 ^a
Curcuma 400 mg/kg	7,69 ± 0,14	6,59 ± 0,14 ^a	11,73 ± 0,16	35,11 ± 0,77	745333.3 ± 4718,75	84,33 ± 2,16 ^a	16,5 ± 1,05 ^a
Curcuma 600 mg/kg	11,71 ± 0,08 ^a	6,37 ± 0,16 ^a	11,27 ± 0,18	34,6 ± 0,89	689333.3 ± 5887,84 ^a	69,83 ± 1,47 ^a	32,5 ± 0,1 ^a
Curcumina 20 mg/kg	8,42 ± 0,12	6,74 ± 0,14 ^a	9,43 ± 0,10 ^a	32,01 ± 1,39 ^a	672833.3 ± 6645,80 ^a	76,16 ± 1,94 ^a	25 ± 1,26 ^a

Los valores son expresados como media ± desviación estándar. (a) Existe diferencia significativa entre las medias de los tratamientos con respecto al grupo control ($p < 0.05$).

Tabla 5. Resultado de la toxicidad crónica a nivel del perfil bioquímico y lipídico

Tratamiento	Glucosa	Urea	Creatinina	Colesterol total	HDL-c	LDL-c	VLDL-c	Triglicéridos
Control negativo (Agua destilada)	94 ± 4,04	18,5 ± 1,37	0,59 ± 0,03	99,67 ± 3,56	32 ± 0,89	54,33 ± 4,32	16,17 ± 1,17	77,67 ± 1,63
Curcuma 200 mg/kg	77 ± 1,41*	19,5 ± 1,04	0,7 ± 0,01	97,17 ± 1,47	27,5 ± 3,08	52,17 ± 3,66	18,5 ± 0,84	92,33 ± 1,63 ^a
Curcuma 400 mg/kg	80,3 ± 1,37 ^a	21,67 ± 4,54	0,69 ± 0,06	97,33 ± 3,2	33 ± 1,41	50,33 ± 2,16	14,33 ± 1,03	71 ± 0,89
Curcuma 600 mg/kg	89,3 ± 1,03 ^a	22,5 ± 2,07	0,67 ± 0,02	97,67 ± 1,03	32 ± 1,41	54,5 ± 1,05	12,50 ± 1,05	60,5 ± 1,05
Curcumina 20 mg/kg	78,2 ± 1,72 ^a	20,83 ± 1,72	0,68 ± 0,03	93,67 ± 1,75	22 ± 3,16	57,67 ± 2,07	15,5 ± 1,05	82,5 ± 3,39 ^a

Los valores son expresados como media ± desviación estándar. (a) Existe diferencia significativa entre las medias de los tratamientos con respecto al grupo control ($p < 0.05$). HDL-c: Colesterol lipoproteína de alta densidad; LDL-c: Colesterol lipoproteína de baja densidad; VLDL-c: colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad.

Tabla 6. Resultado de la toxicidad crónica a nivel del perfil hepático

Tratamiento	TGO	TGP	Bilirrubina total	Bilirrubina indirecta	Proteínas totales	Albúmina	Fosfatasa alcalina
Control negativo (Agua destilada)	258,83 ± 26,95	265,17 ± 39,63	1,45 ± 0,19	1,18 ± 0,12	7,63 ± 0,4	3,93 ± 0,3	291,8 ± 75,5
Curcuma 200 mg/kg	244,17 ± 16,56	275,00 ± 28,28	0,57 ± 0,1 ^a	0,28 ± 0,12 ^a	7,25 ± 0,2 ^a	3,73 ± 0,2	338,5 ± 6,6
Curcuma 400 mg/kg	239,5 ± 20,08	294,17 ± 58,05	0,75 ± 0,1 ^a	0,45 ± 0,1 ^a	6,9 ± 0,2 ^a	3,53 ± 0,3	285,7 ± 20,7
Curcuma 600 mg/kg	189,5 ± 4,04 ^a	197,5 ± 2,66 ^a	0,63 ± 0,1 ^a	0,45 ± 0,1 ^a	6,85 ± 0,1 ^a	3,6 ± 0,2*	216,2 ± 3,7 ^a
Curcumina 20 mg/kg	222,5 ± 9,03 ^a	208,5 ± 18,75 ^a	1,87 ± 0,7	1,02 ± 0,4	7,73 ± 0,12	4,17 ± 0,4	320,7 ± 24,9

Los valores son expresados como media ± desviación estándar. (a) Existe diferencia significativa entre las medias de los tratamientos con respecto al grupo control ($p < 0.05$). TGO: Transaminasa glutámico oxalacética; TGP: Transaminasa glutámico pirúvica.

El estudio a nivel histopatológico del hígado, riñón, cerebro y corazón, no presentaron cambios anatomopatológicos en los diferentes grupos que recibieron tratamiento.

Tabla 7. Resultado del examen ecográfico de las próstatas

Tratamiento	Largo (mm)	Ancho (mm)	Altura (mm)	Volumen prostático (mm ³)
Control negativo (Agua destilada)	258.8 ± 26.9	265.2 ± 39.6	1.45 ± 0.2	0.3 ± 0.1
Control positivo	274.5 ± 34.7*	278.8 ± 35.2*	2.47 ± 0.2*	1.0 ± 0.2*
Curcuma 200 mg/kg	244.2 ± 16.6	265.0 ± 28.3	0.57 ± 0.1	0.4 ± 0.1
Curcuma 400 mg/kg	239.5 ± 20.1	254.2 ± 38.1	0.75 ± 0.1	0.3 ± 0.1
Curcuma 600 mg/kg	189.5 ± 4.1	197.5 ± 2.7	0.63 ± 0.1	0.2 ± 0.1
Curcumina 20 mg/kg	222.5 ± 9.1	208.5 ± 18.8	0.87 ± 0.7	0.4 ± 0.3

Los valores son expresados como media ± desviación estándar. (*) Existe diferencia significativa entre la media del grupo control positivo con respecto a las medias de los grupos de tratamiento ($p < 0.05$).

Tabla 8. Resultado del peso inicial y final de los animales de experimentación

Tratamiento	Peso inicial (g)	Peso final (g)	Variación porcentual	Peso de la próstata (g)
Control negativo (Agua destilada)	267,2 ± 18,5	298,0 ± 16,9	+11,6%	0.31 ± 0.02
Control positivo	289,7 ± 31,1	221,3 ± 47,9*	-23,6%*	0.47 ± 0.12*
Curcuma 200 mg/kg	292,3 ± 11,5	315,8 ± 10,3	+8,1%	0.33 ± 0.03
Curcuma 400 mg/kg	277,3 ± 35,2	326,3 ± 26,7	+17,8%	0.35 ± 0.03
Curcuma 600 mg/kg	291,2 ± 14,3	375,0 ± 22,3	+28,8%	0.3 ± 0.02
Curcumina 20 mg/kg	291,3 ± 30,1	350,8 ± 19,8	+20,4%	0.31 ± 0.04

Los valores son expresados como media ± desviación estándar. (*) Existe diferencia significativa entre la media del grupo control positivo con respecto a las medias de los grupos de tratamiento ($p < 0.05$).

Tabla 9. Resultado del antígeno prostático específico (PSA) y proteína C reactiva

Tratamiento	PSA total	PCR
Control negativo (Agua destilada)	1.05 ± 0.46	0.49 ± 0.13
Control positivo	1.07 ± 0.16	0.59 ± 0.10**
Curcuma 200 mg/kg	0.92 ± 0.12	0.48 ± 0.04
Curcuma 400 mg/kg	0.95 ± 0.15	0.30 ± 0.06
Curcuma 600 mg/kg	0.75 ± 0.10*	0.28 ± 0.01
Curcumina 20 mg/kg	0.68 ± 0.08*	0.26 ± 0.06

Los valores son expresados como media ± desviación estándar. (*) Existe diferencia significativa entre las medias de los grupos de tratamiento con respecto a la media del grupo control positivo ($p < 0.05$). (***) Existe diferencia significativa entre la media del grupo control positivo con respecto a las medias de los grupos de tratamiento ($p < 0.05$).

CAPÍTULO V. DISCUSIÓN

El cáncer es la principal causa de muerte y un problema para el aumento de la esperanza de vida ⁹⁹. La carga de la incidencia y mortalidad por cáncer está creciendo rápidamente y esto se refleja tanto en el envejecimiento y crecimiento de la población ¹⁰⁰.

El cáncer de próstata es el segundo tipo de cáncer más diagnosticado y la quinta causa de muerte en la población masculina mundial. Los factores de riesgo incluyen antecedentes familiares, obesidad, edad avanzada y origen étnico ¹⁰¹.

La cúrcuma (*Curcuma longa* L.) es una especie alimentaria, su color amarillo-naranja característico se debe a los curcuminoides, que son compuestos relacionados con efectos farmacológicos mediando vías de señalización celular, factores de crecimiento, enzimas y proteínas del ciclo celular ¹⁰².

La curcumina elimina las especies reactivas de oxígeno, promoviendo acciones proapoptóticas, antiinflamatorias y reducción de la señal de supervivencia como combinación de diferentes modos de acción de un agente anticanceroso ¹⁰⁴.

La cúrcuma aumento el porcentaje de linfocitos T CD4+ y CD8+ en los animales que recibieron los tratamientos a diferentes dosis (tabla 2). Se mostró que la diferenciación de los subtipos poblacionales CD4+ y CD8+ incremento entre 50 y 100 % con las dosis de 400 y 600 mg/kg. Por lo que, tendrían un posible efecto en la activación inmunitaria mediada por células. En relación a la curcumina se presentó aumento de la expresión de los linfocitos T y T CD4+ (tabla 2).

En la Figura 1, se observó que los resultados son mayores en los grupos que recibieron el tratamiento, a excepción de la curcumina. En la Figura 2 se muestran los resultados histopatológicos, donde se muestra que a las dosis de 600 mg/kg y la dosis de curcumina de 20 mg/kg, resulto hiperplasia de próstata. Por lo que, se puede inferir que a mayores dosis pueda presentar mejores efectos.

La curcumina tiene la actividad potencial de controlar el cáncer de próstata a través de la modulación de múltiples vías de señalización celular. La curcumina induce la apoptosis en las líneas celulares de cáncer de próstata humano independiente de andrógenos

(DU145) y dependiente de andrógenos (LNCaP) a través de la activación de procaspasa-3 y procaspasa-8 y la regulación a la baja de los genes Bcl2 y Bcl-xL ¹⁰³. En diversos estudios publicados también concluyeron que la curcumina podría inhibir el crecimiento de PC-3, disminuir el volumen del tumor, reducir el peso del tumor e inducir la apoptosis celular ¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

El inicio del cáncer de próstata a partir de una próstata no maligna es un proceso relativamente largo que lleva varios años y, a menudo, está relacionado con una dieta rica en grasas, inflamación y estrés oxidativo. El bloqueo de la carcinogénesis prostática en etapas realmente tempranas mediante el uso de moléculas quimiopreventivas que se encuentran principalmente en nuestra dieta (frutas, verduras, especias, semillas) parece tener un futuro prometedor. Se ha reportado que la curcumina puede prevenir el inicio o la progresión del cáncer de próstata, ya que inhibe la vía de señalización de la inflamación altamente implicada en la progresión del cáncer de próstata a través de la regulación de NF-κB y cofactores ¹⁰⁸.

Los radicales libres y los productos tóxicos resultantes del estrés oxidativo juegan un papel importante en las primeras etapas de la formación del cáncer. Por ello, los compuestos que tienen efectos antioxidantes pueden ser útiles para prevenir la formación de cáncer. La curcumina tiene la propiedad de atrapar los radicales libres y poder desempeñar un papel crucial en la inhibición de la aparición del cáncer ^{109, 110}. La cúrcuma y la curcumina no son tóxicas para los humanos, especialmente en la administración oral, también son seguras en los animales. No son mutagénicos y son seguros durante el embarazo en animales ¹¹¹.

Los linfocitos T son los principales protectores del huésped contra las enfermedades, por lo tanto, la activación y proliferación de los mismos son vitales durante el ataque de infecciones u otras condiciones patológicas ¹¹².

Asimismo, en el presente estudio también se evaluó la toxicidad aguda y crónica del rizoma de la curcuma y de la curcumina al 95%. En el extracto crudo de rizomas de curcuma está presente aproximadamente 75–80% de curcumina, junto con 15–20 % de demetoxicurcumina y 3–5 % de bisdemetoxicurcumina ¹¹³.

En el resultado final de la toxicidad aguda, no se presentó mortalidad de los animales de experimentación (tabla 3). En el análisis hematológico (tabla 4) en relación al grupo control se mostró una leucocitosis a la dosis de 600 mg/kg, disminución de los eritrocitos a las dosis de 400 mg/kg, 600 mg/kg y curcumina 20 mg/kg. Asimismo, hubo disminución de la hemoglobina y hematocrito con la curcumina 20 mg/kg. En relación a las plaquetas, se mostró disminución con curcuma 600 mg/kg y curcumina 20 mg/kg. Finalmente se observó neutrofilia y linfopenia con la administración de curcuma y curcumina.

A nivel bioquímico en comparación al grupo control, se evidenció una disminución de los niveles de glucosa en todas las dosis de curcuma y curcumina, aumento de los niveles de triglicéridos (curcuma 200 mg/kg y curcumina), disminución de las transaminasas (curcuma 600 mg/kg y curcumina), reducción de las bilirrubinas en todas las dosis de curcuma y finalmente descenso de la fosfatasa alcalina a la dosis de curcuma 600 mg/kg (tabla 5).

Los resultados descritos anteriormente, son respuestas a la exposición de las sustancias a diferentes dosis. Al comparar los niveles de los parámetros bioquímicos y hematológicos de las ratas en las diversas fuentes bibliográficas, se evidencia que no existe una similitud en los valores de laboratorio ¹¹⁴⁻¹¹⁵, por lo que, para el estudio, la diferencia significativa es en relación al grupo control.

Los resultados tóxicos pueden medirse por los signos y síntomas clínicos, así como por los niveles hematológicos, bioquímicos e histopatológicos. No se encontraron animales muertos después de la administración de la dosis límite de 2000 mg/kg de peso corporal en los animales de experimentación, sólo se observó un estado de calma en todos los ratones durante la primera hora, luego de ello el comportamiento, la ingesta de alimentos y agua fue similar al grupo control.

El hígado y los riñones son los principales órganos vitales del cuerpo que se ven afectados por una posible sustancia tóxica ¹¹⁶. En el estudio, se tuvo un mejor efecto hepatoprotector a la dosis de curcuma 600 mg/kg, y a nivel renal no hubo alteración de los niveles de urea y creatinina. En el parámetro del perfil lipídico (colesterol total, triglicéridos, HDL-c y LDL-c), no se evidencio alteraciones, por lo que la curcuma y curcumina no influye en dichos niveles (tabla 6).

El estado de salud del cuerpo se puede evaluar mediante parámetros hematológicos y bioquímicos, la lesión hepática puede evaluarse por la elevación de las transaminasas, bilirrubinas, fosfatasa alcalina y el nivel de albúmina ¹¹⁷⁻¹¹⁸. Una sospecha de lesión renal se evidencia por los cambios en los niveles elevados de creatinina y urea. Los parámetros hematológicos son marcadores perceptivos de los cambios fisiológicos en respuesta a cualquier estrés tóxico o contaminante ambiental en animales ¹¹⁹⁻¹²⁰.

Según la directriz 420 de la Organización de Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE) para la prueba de toxicidad aguda, se consideró para los grupos de animales el ensayo a dosis fijas con un máximo de 2000 mg/kg. Se realizó la observación en el primer día de administración durante las seis primeras horas, luego a las 48, 72 horas y hasta los 14 días ¹²¹⁻¹²².

Entre los antecedentes, se evidencia que la *Curcuma longa*, no presentó toxicidad aguda a dosis de 5000 mg/kg en ratas albinas, asimismo a dosis de 1000 mg/kg en forma repetida no se evidenció efecto tóxico observable, en comparación con los animales de control correspondientes ¹²³. En otro estudio la administración de aceite esencial de curcuma a ratas a la dosis de 5 g/kg (dosis única) no produjo efecto tóxico y a dosis de 1 g/kg no provocó aberración cromosómica o micronúcleos en las células de la médula ósea de rata y no produjo ningún daño en el ADN ¹²⁴. No son mutagénicos y son seguros durante el embarazo en animales, pero se necesitan más estudios en humanos ¹¹³.

En la evaluación del examen ecográfico de la próstata de los animales de experimentación (tabla 7), se observa que en todos los parámetros de longitud, ancho y altura de la próstata fue mayor en el grupo control positivo siendo estadísticamente significativo en relación a todos los grupos que recibieron tratamiento ($p > 0.05$). Si se compara el volumen de la próstata del grupo control positivo, se evidencia un aumento de más del 100% para todos los casos y en el resultado del peso de la próstata se evidencia mayor peso en el grupo control positivo que es estadísticamente significativo ($p < 0,05$). Esto se correlaciona con otros estudios de inducción de cáncer de próstata en donde la próstata adquiere mayor tamaño y peso debido al crecimiento de las células neoplásicas, descritas por Taylor LS et al ¹²⁵; Faustino AI et al ¹²⁶, Singh S ¹²⁷ y Aire G ¹²⁸.

La ecografía es muy útil para controlar el tamaño y forma de la próstata en ratas, y es el único estudio de imágenes que se puede realizar en animales despiertos. También permite

el estudio de la anatomía de la próstata (dimensión, forma, estructura de parénquima), y la evaluación del microambiente tumoral (vascularización prostática, patrón de distribución de los vasos dentro del parénquima) mediante el uso de distintos modos (diferentes formas mediante las cuales se visualiza cada una de las imágenes capturadas mediante estos medios, ejemplo modo B, doppler y flujo) ^{129, 130}.

En la evolución del peso de las ratas durante los cinco meses de tratamiento, se muestra disminución del peso en relación al peso inicial en el grupo control positivo en 23,6%, que es estadísticamente significativo en relación a los grupos que recibieron tratamiento (curcuma y curcumina), el aumento de peso en los grupos que recibieron la *Curcuma longa* fue directamente proporcional a las dosis recibidas (tabla 8).

El cáncer es una causa de pérdida de peso de manera inesperada, esta pérdida se ha identificado como una característica de presentación no específica del cáncer y en muchos casos como un signo temprano de cáncer. Puede pasar desapercibido o puede atribuirse erróneamente debido a las fluctuaciones diurnas en el peso, los cambios de peso esperados con la edad, la dieta o el ejercicio, la obesidad y la variación en la frecuencia de medición del peso ¹³¹.

La asociación entre la pérdida de peso y la tasa de diagnóstico de cáncer varían según el sitio y la etapa del cáncer. Los pacientes que padecen de cáncer de páncreas, de origen primario desconocido, gastroesofágico, hepatobiliar, pulmón, intestino, tracto renal y linfoma, presentan un mayor riesgo en los próximos tres meses de pérdida de peso de manera inesperada. Por el contrario, el cáncer de mama y de próstata son menos probables que los comparadores ¹³²⁻¹³⁴.

Varios factores pueden contribuir a la pérdida de peso relacionada con el cáncer. Las células cancerosas demandan más energía que las células sanas, por lo que, el cuerpo quema más calorías en reposo. Las células también liberan sustancias que afectan la forma en que su cuerpo usa las calorías de los alimentos, lo que también puede contribuir a la pérdida de peso ¹³⁵. A medida que el organismo trata de defenderse contra el cáncer, el sistema inmunitario produce sustancias llamadas citocinas que aumentan la inflamación. Las citocinas pueden alterar el metabolismo e interferir con las hormonas que controlan el apetito, provocando una mayor pérdida de peso ¹³⁶.

Algunos tipos de cáncer tienen más probabilidades de conducir a la pérdida de peso que otros. Los cánceres que afectan la boca o la garganta pueden dificultar la masticación o la deglución. Los pacientes con náuseas, un efecto secundario común del cáncer, pueden tener poco o ningún apetito y es posible que no puedan retener los alimentos ¹³⁷. Los tumores que afectan a los órganos cercanos al abdomen, como el cáncer de ovario, pueden ejercer presión sobre el estómago a medida que crecen, por lo que los pacientes se sienten satisfechos, aunque coman menos ¹³⁸. Asimismo, el cáncer puede tener un costo no solo físico, sino también emocional. Junto con la fatiga y la debilidad, los pacientes pueden tener estrés, depresión o ansiedad, todo lo cual puede tener un efecto negativo en el apetito y los niveles de energía ¹³⁵.

En la tabla 9 se muestran los resultados del antígeno prostático específico (PSA) total donde se observa que los grupos que recibieron tratamiento presentaron disminución de sus valores en un rango de 29,9% (curcuma a 600 mg/kg) a 36,4% (curcumina a 20 mg/kg), que son estadísticamente significativos con el grupo control positivo.

El PSA es un miembro de la serina proteasa de la familia de las calicreínas humanas. Se produce tanto en tejido prostático normal como canceroso y se secreta en el líquido seminal. Su función fisiológica es licuar el semen desde su forma de gel (disolución del coágulo seminal). La arquitectura normal de la próstata mantiene el PSA confinado a la glándula y solo una pequeña porción se filtra a la circulación. El PSA circula en formas libres y complejas. Las formas libres representan del 5% al 35% del PSA total. Las formas complejas (65%-95%) se unen a los inhibidores de la proteasa ¹³⁹. Se ha utilizado para la detección del cáncer de próstata desde 1994 ¹⁴⁰. Este antígeno pasa a la sangre y su medición permite el diagnóstico, pronóstico y seguimiento del tejido prostático maligno. Es el marcador bioquímico que más se asemeja a un marcador tumoral ideal. El tamizaje con PSA es una forma de diagnosticar el cáncer de próstata de alto riesgo ¹⁴¹⁻¹⁴³.

El aumento de los niveles de PSA en la sangre posiblemente es causado por el aumento de la liberación en la sangre. Este aumento es el resultado de la interrupción de la arquitectura prostática que se observa en los tumores de próstata, como un desorden de la membrana basal y de la pérdida de la base de la capa de células, de la arquitectura de la luz ductal y de la polaridad de las células epiteliales ¹⁴⁴⁻¹⁴⁵.

El consenso de las recomendaciones a nivel mundial se orienta en contra de una prueba de rutina del dosaje de PSA. En general, la Academia Estadounidense de Médicos de Familia y el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE. UU, sostienen que no se recomiendan las pruebas de PSA de rutina. Además, la postura de la American Urological Association (AUA) sobre los hombres asintomáticos es que el mayor beneficio de la detección de rutina se puede encontrar en hombres de 55 a 69 años ¹⁴⁶.

Asimismo, en la tabla 9 se observa los resultados de los valores de la proteína C reactiva (PCR), en el grupo control positivo se ha presentado un valor mayor en comparación a los otros grupos y que estadísticamente significativo con los grupos de curcuma a 600 mg/kg y curcumina 20 mg/kg.

La inflamación crónica se ha relacionado durante mucho tiempo con algún tipo de cáncer y sobre todo cuando existe concomitantemente una infección como sucede a nivel del estómago, hígado, cáncer de colon y es común en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal¹⁴⁷. La inflamación podría contribuir a carcinogénesis de próstata, y es frecuentemente presente en biopsias prostáticas, prostatectomía radical y tejido resecado para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata. Los infiltrados inflamatorios a menudo se encuentran alrededor de los focos de atrofia que se caracterizan por un aumento índice proliferativo. Estos focos, llamados atrofia inflamatoria proliferativa, puede ser precursores del cáncer de próstata temprano o pueden indicar un entorno intraprostática favorable al desarrollo del cáncer¹⁴⁷⁻¹⁴⁸.

La PCR es un marcador general de inflamación y se ha asociado con cáncer de próstata, el PCR elevado es un marcador de mal pronóstico y es alta en hombres con metástasis óseas. Sin embargo, no se ha informado asociación éntrelos niveles plasmáticos de PCR y cáncer de próstata posterior¹⁴⁹⁻¹⁵⁰.

Las limitaciones del estudio es que no se ha determinado el mecanismo de acción de la solución acuosa de la *Curcuma longa*, en el presente modelo animal se ha minimizado los sesgos considerando el mismo sexo, el promedio de pesos y la edad para tener una población homogénea.

Es importante mencionar que el sistema inmunológico es la defensa vital contra los tumores, el crecimiento del cáncer y las enfermedades infecciosas. Un sistema inmunológico adecuado comprende los elementos que están en equilibrio entre sí. Si el equilibrio se altera por alguna razón, nuestro sistema inmunitario será incapaz de protegernos contra agentes externos (microorganismos) y/o sustancias nocivas (radicales libres o especies reactivas de oxígeno).

Existen diversos estudios de la curcumina *in vivo* e *in vitro*, no encontrándose estudios farmacológicos sobre el rizoma pulverizado de la *Curcuma longa*, por ello, la presente investigación plantea evaluar el efecto preventivo de la curcuma en ratas inducidas a cáncer de próstata. Finalmente, los resultados obtenidos dan respuesta a la formulación del problema y a la hipótesis planteada, donde el rizoma pulverizado de *Curcuma longa* a dosis de 600 mg/kg y la curcumina a 20 mg/kg, presentaron efecto preventivo contra el cáncer de próstata, abriendo la posibilidad de realizar ensayos a mayor dosis de acuerdo a su alto margen de seguridad.

CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES

- Se presentó respuesta inmunomoduladora sobre los niveles de los linfocitos T CD4+ y CD8+ con el rizoma pulverizado de *Curcuma longa* a dosis de 600 mg/kg y curcumina a dosis de 20 mg/kg, presentando efecto preventivo contra el cáncer de próstata, sin efectos tóxicos.
- Se identificó cambios histológicos a nivel de la próstata con la administración de rizoma pulverizado de *Curcuma longa* L. a dosis de 600 mg/kg y curcumina a 20 mg/kg, presentándose hiperplasia benigna de próstata que están relacionados con los niveles de los linfocitos T CD4 y CD8.
- En la determinación de la toxicidad aguda del rizoma pulverizado de *Curcuma longa* L. y la curcumina, la dosis letal media es superior a 2000 mg/Kg y la administración crónica durante cinco meses no mostró toxicidad crónica a nivel hematológico y bioquímico en relación al grupo control.
- No se identificó cambios anatomopatológicos en los órganos de ratas albinas raza Holtzman tratadas con la curcumina y el rizoma pulverizado de la *Curcuma longa* L. (curcuma) en la prevención del cáncer de próstata.

CAPÍTULO VIII. RECOMENDACIONES

- Continuar con estudios similares, pero a dosis mayores para comprobar el posible efecto preventivo del rizoma pulverizado de *Curcuma longa* y la curcumina.
- Realizar estudios del rizoma pulverizado, pero a nivel de cultivo celular de células cancerígenas de cáncer de próstata.

CAPÍTULO IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Curso cáncer urológico. 02 de julio de 2019. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/cancer-de-prostata-es-la-neoplasia-maligna-mas-frecuente-en-varones/>. [Consultado el 30 de junio de 2020].
2. Torres JS, Ruiz EF, Martinez JF, Mendes SF, Taxa L, Saldaña J, et al. (2018). Prostate Cancer Mortality rates in Peru and its geographic regions. *BJU International*. 2018. doi:10.1111/bju.14578.
3. Pow-Sang Mariela, Huamán Marco A. Retos para el diagnóstico precoz del cáncer de próstata en el Perú. *Rev. Peru. Med. Exp. Salud Pública*. 2013;30(1): 124-128. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342013000100023&lng=es. [Consultado el 30 de junio de 2020].
4. Chen FZ, Zhao XK. Prostate cancer: current treatment and prevention strategies. *Iran Red Crescent Med J*. 2013;15(4):279-84. doi: 10.5812/ircmj.6499.
5. Ministerio de salud. Dirección General de Epidemiología. Análisis de la Situación del Cáncer en el Perú. 2018. Lima Ministerio de Salud. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/2741.pdf>. [Consultado el 30 de junio de 2020].
6. Merriel SWD, Funston G, Hamilton W. Prostate Cancer in Primary Care. *Adv Ther*. 2018;35(9):1285-1294. doi: 10.1007/s12325-018-0766-1.
7. Mazhar D. Prostate cancer. *Postgraduate Medical Journal*. 2002;78(924):590–595. doi:10.1136/pmj.78.924.590.
8. World Health Organization. WHO global report on traditional and complementary medicine 2019. Geneva, 2019. [citado 15 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/traditional-complementary-integrative-medicine/WhoGlobalReportOnTraditionalAndComplementaryMedicine2019.pdf>.
9. Rahmani AH, AlsahliMA, Aly SM, Khan MA, Aldebasi YH. Role of Curcuminin Disease Prevention and Treatment. *AdvBiomedRes*. 2018;7:38:1-13. doi: 10.4103/abr.abr_147_16.
10. Gummert JF, Ikonen T, Morris RE. Newer immunosuppressive drugs: a review. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(6):1366-80. DOI: 10.1681/ASN.V1061366.
11. Sultana S, Khanum S, Devi K. Immunomodulatory effect of methanol extract of *Solanum xanthocarpum* fruits. *Intl J Pharm Sci Res*. 2011;2(2):93-7. Disponible en: <http://www.ijpsr.info/docs/IJPSR11-02-02-17.pdf>.

12. Manaharan T, Chakravarthi S, Radhakrishnan AK, Palanisamy UD. In vivo toxicity evaluation of a standardized extract of *Syzygium aqueum* leaf. *Toxicol Rep.* 2014;21;1:718-725. doi: 10.1016/j.toxrep.2014.09.006.
13. Aggarwal ML, Chacko KM, Kuruvilla BT. Systematic and comprehensive investigation of the toxicity of curcuminoid essential oil complex: A bioavailable turmeric formulation. *Mol Med Rep.* 2016;13(1):592-604. doi: 10.3892/mmr.2015.4579.
14. Park W, Amin ARM, Chen ZG, Shin DM. New Perspectives of Curcumin in Cancer Prevention. *CancerPreventionResearch.* 2013;6(5):387–400.doi:10.1158/1940-6207.CAPR-12-0410.
15. El-Ashmawy NE, El-Zamarany EA, Salem ML, El-Bahrawy HA, Al-Ashmawy GM. In vitro and in vivo studies of the immunomodulatory effect of *Echinacea purpurea* on dendritic cells. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology.* 2015;13(2):185-192.https://doi.org/10.1016/j.jgeb.2015.05.002.
16. Aliaga AM, Muñoz LS. Estudio del extracto etanólico de los rizomas de *Curcuma longa* L. “cúrcuma” y su actividad antioxidante. [Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico]. Lima – Perú: Universidad Norberth Wiener, 2018: [acceso 30 de agosto 2020]. Disponible en: <http://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/123456789/2762/TESIS%20Aliaga%20Ana%20-%20Mu%C3%B1oz%20Liliana.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
17. Lajo Flores RJ. Evaluación del efecto antiinflamatorio de los extractos y gel del rizoma de *Curcuma longa* Linn (Palillo) en ratas sometidas a inflamación subplantar con carragenina. [Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico]. Arequipa – Perú: Universidad Católica de Santa María, 2018: [acceso 30 de agosto 2020]. Disponible en: http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/09/915220/evaluacion-del-efecto-antiinflamatorio-de-los-extractos-y-gel-d_YyRxaUY.pdf.
18. Cosquillo MF, Placencia MD, Retuerto MG, Gorriti AR, Tarazona JP. Caracterización físico-química y capacidad antioxidante de extractos del rizoma de *Curcuma longa* L. *RevPeruMed Integrativa.* 2018;3(4):160-6. DOI: <https://doi.org/10.26722/rpmi.2018.v3i4.519>.
19. Puente EE, Torres SJ. Efecto antibacteriano in vitro del extracto etanólico de las raíces de *Zingiber officinal eroscoe* (kion) y *Cúrcuma longa* L. (Palillo) frente a cepas de *Staphylococcus aureus*. [Tesis para optar al Título Profesional de Químico Farmacéutico y Bioquímico]. Lima – Perú: Universidad Inca Garcilaso de La Vega,

- 2018: [acceso 30 de agosto 2020]. Disponible en: http://repositorio.uigv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.11818/2859/TESIS_PUENTE%20CONTRERAS%20EMA%20EDITH%20-20TORRES%20CASANOVA%20SHIRLEY%20JEANETTE.pdf?sequence=3&isAllowed=y.
20. Canelo P, Mendoza Y, Villacrés J, Aranda J, González G. Análisis fitoquímico, actividad antioxidante y hepatoprotector del extracto acuoso liofilizado de *Curcuma longa* en lesiones hepáticas inducidas con tetraclorometano, en ratas albinas. *RevPeruMed Integrativa*. 2017;2(3):765-72. DOI: <https://doi.org/10.26722/rpmi.2017.v2i3.667>.
 21. Villalta KM, García J. Efecto anticoagulante in vitro del extracto etanólico del rizoma de *Curcuma longa* L. “palillo” en muestras sanguíneas de mujeres jóvenes. [Tesis Para Obtener Título Profesional de Obstetra]. Trujillo – Perú: Universidad Privada Antenor Orrego, 2017: [acceso 30 de agosto 2020]. Disponible en: http://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/upaorep/3017/1/RE_OBST_KARO.VILLALTA_JENNY.GARCIA_EFECTO.ANTICOAGULANTE.IN.VITRO_DAT.PDF.
 22. Arroyo JL, Franco CI, Condorhuamán YM, Cabanillas JG, Chávez RJ, Anampa A. Toxicidad a 90 días del extracto atomizado de rizoma de *Curcuma longa* (A4R), flores de *Cordia lutea* (A4F) y hojas de *Annona muricata* (A4L) en modelo murino. *RevPeruMed Integrativa*. 2016;1(4):5-10.
 23. Velasco JR, Navarro PA. Actividad antibacteriana in vitro del extracto hidroalcohólico de *Curcuma longa* (Guisador), mediante el método de macrodilución frente a *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*. [Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico]. Iquitos – Perú: Universidad Nacional de la Amazonía Peruana, 2013: [acceso 30 de agosto 2020]. Disponible en: http://repositorio.unapiquitos.edu.pe/bitstream/handle/UNAP/3662/Jonas_Tesis_Titulo_2013.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
 24. Cosquillo MF, Placencia MD, Miranda TY, Moreno M, Retuerto MG. Efecto citotóxico y genotóxico in vitro del extracto crudo y etanólico del rizoma de *Curcuma longa* L. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2020;37(3)454-61. doi: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.373.4817>.
 25. Cosquillo M. Efecto antioxidante, antitumoral y genotóxico del extracto crudo y etanólico del rizoma de *Curcuma longa* L. “palillo” [Tesis de maestría]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de

- Posgrado; 2019. Disponible en: https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/11446/Cosquillo_rm.pdf?sequence=3&isAllowed=y.
26. Saenz LH, Tejada AC. Efecto antifúngico in vitro de extracto etanólico del rizoma de *Curcuma longa* L. sobre cepas de *Candida albicans* ATCC 10231. Universidad Privada Antenor Orrego Trujillo 2019. [Tesis de Título Profesional]. Trujillo. Universidad Privada Antenor Orrego, Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela Profesional de Obstetricia; 2021.
 27. Arroyo J, Franco C, Ruiz E, Chávez R, Anampa A, Raéz E, Cabanillas J. Antiallergic effect of the atomized extract of rhizome of *Curcuma longa*, flowers of *Cordia lutea* and leaves of *Annona muricata*. Ther Clin Risk Manag. 2016;12:1643-1647. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S115786>.
 28. Nuñez Tuesta, Lener. Evaluación del efecto hipoglicemiante de los extractos acuosos atomizados de *Curcuma longa* y *Justicia spicigera* in vivo. Facultad de Ciencias de la Salud. Programa Académico de Tecnología Médica en la Especialidad de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica. Universidad Científica del Perú. 2020. Para Optar El Título Profesional.
 29. Onyeabo Ch, Achi KN, Anyiam PN, Onyedikachi UB, Adimuko GCH, Nnana OO, Udezuluigbo ChN. *Curcuma longa* extract improves serum electrolytes and hormone profile of dihydrotestosterone - Estradiol valerate induced benign prostatic hyperplasia male rats. Animal Research International. 2021;18(2)
 30. Wang N, Ding W, Zhang H, Chen F, Ye T, Liu L, et al. F68-cis-curcumin inhibits proliferation of DU-145 hormone-independent prostate cancer cells via downregulating PI3K/AKT signaling pathways. Int J Clin Exp Med 2019;12(8):10009-10018.
 31. Hong JH, Lee G, Choi HY. Effect of curcumin on the interaction between androgen receptor and Wnt/ β -catenin in LNCaP xenografts. Korean J Urol. 2015;56(9):656-65. doi: 10.4111/kju.2015.56.9.656.
 32. Kim SK, Seok H, Park HJ, Jeon HS, Kang SW, Lee BC, et al. Inhibitory effect of curcumin on testosterone induced benign prostatic hyperplasia rat model. BMC Complementary and Alternative Medicine. 2015;15(1):1-7. doi:10.1186/s12906-015-0825-y.
 33. Yang J, Ning J, Peng L, He D. Effect of curcumin on Bcl-2 and Bax expression in nude mice prostate cancer. Int J Clin Exp Pathol. 2015;8(8):9272-9278.

34. Hejazi J, Rastmanesh R, Taleban FA, Molana SH, Ehtejab G. A pilot clinical trial of radioprotective effects of curcumin supplementation in patients with prostate cancer. *J Cancer Sci Ther.* 2013;5:320-324. doi:10.4172/1948-5956.1000222.
35. Piantino CB, Salvadori FA, Ayres PP, Kato RB, Srougi V, Leite KR, et al. An Evaluation of the Anti-neoplastic Activity of Curcumin in Prostate Cancer Cell Lines. *Int Braz J Urol.* 2009; 35: 354-61.
36. Pan L, Sha J, Lin W, Wang Y, Bian T, Guo J. Curcumin inhibits prostate cancer progression by regulating the miR-30a-5p/PCLAF axis. *Exp Ther Med.* 2021;22(3):969. doi: 10.3892/etm.2021.10401.
37. García LL, Olaya JH, Sierra JI, Padilla L. Actividad biológica de tres Curcuminoides de *Curcuma longa* L. (Cúrcuma) cultivada en el Quindío-Colombia. *Revista Cubana de Plantas Medicinales* 2017;22(1):1-14.
38. Velayudhan KC, Dikshit N, Abdul Nizar M. Ethnobotany of turmeric (*Curcuma longa* L.). *Indian Journal of Traditional Knowledge.* 2012;11(4):607-614.
39. Laffita C, Castillo A, Avances en la caracterización farmacotóxica de la planta medicinal *Curcuma longa* Linn. *MEDISAN.* 2012;16(1):97-114.
40. Singh G, Kapoor IP, Singh P, de Heluani CS, de Lampasona MP, Catalan CA. Comparative study of chemical composition and antioxidant activity of fresh and dry rhizomes of turmeric (*Curcuma longa* Linn). *Food Chem Toxicol* 2010; 48(4):1026-31.
41. Nagarathnam R, Rengasamy A, Balasubramanian R. Purification and properties of cysteine protease from rhizomes of *Curcuma longa* Linn. *J Sci Food Agric* 2010; 90(1):97-105.
42. Mbese Z, Khwaza V, Aderibigbe BA. Curcumin and Its Derivatives as Potential Therapeutic Agents in Prostate, Colon and Breast Cancers. *Molecules.* 2019 Nov 30;24(23):4386. doi: 10.3390/molecules24234386.
43. Rizeq B, Gupta I, Ilesanmi J, AlSafran M, Rahman M, Ouhtit A. The power of phytochemicals combination in cancer chemoprevention. *Journal of Cancer.* 2020;11(15):4521-4533. doi: 10.7150/jca.34374.
44. Aggarwal B. Prostate cancer and curcumin: Add spice to your life, *Cancer Biology & Therapy.* 2008;7:9:1436-1440, DOI: 10.4161/cbt.7.9.6659.
45. Li W, Su ZY, Guo Y, Zhang C, Wu R, Gao L, Zheng X, Du ZY, Zhang K, Kong AN. Curcumin Derivative Epigenetically Reactivates Nrf2 Antioxidative Stress Signaling

- in Mouse Prostate Cancer TRAMP C1 Cells. *Chem Res Toxicol.* 2018;19;31(2):88-96. doi: 10.1021/acs.chemrestox.7b00248.
46. Tomeh MA, Hadianamrei R, Zhao X. A review of curcumin and its derivatives as anticancer agents. *Int J. Mol. Sci.* 2019;20:1033. doi: 10.3390/ijms20051033.
 47. Chen D, Dai F, Chen Z, Wang S, Cheng X, Sheng Q, Lin J, Chen W. Dimethoxy curcumin induces apoptosis by suppressing survivin and inhibits invasion by enhancing E-cadherin in colon cancer cells. *Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clinical. Res.* 2016;22:3215. doi: 10.12659/MSM.900802.
 48. Zhao Z, Pi C, Ye Y, Zhao L, Wei Y. Recent advances of analogues of curcumin for treatment of cancer. *Eur. J. Med. Chem.* 2019;180:524–535. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.07.034.
 49. Zhang Q, Li D, Liu Y, Wang H, Zhang C, Huang H, et al. Potential anticancer activity of curcumin analogs containing sulfone on human cancer cells. *Arch. Biol. Sci.* 2016;68:125–133. doi: 10.2298/ABS150323134Z.
 50. Nagahama K, Utsumi T, Kumano T, Maekawa S, Oyama N, Kawakami J. Discovery of a new function of curcumin which enhances its anticancer therapeutic potency. *Sci. Rep.* 2016;6:1–14. doi: 10.1038/srep30962.
 51. Kulac I, Roudier MP, Haffner MC. Molecular Pathology of Prostate Cancer. *Surg Pathol Clin.* 2021;14(3):387-401. doi: 10.1016/j.path.2021.05.004.
 52. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol.* 2019;10(2):63-89. doi: 10.14740/wjon1191.
 53. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2020 Jul;70(4):313.
 54. Panigrahi GK, Praharaj PP, Kittaka H, Mridha AR, Black OM, Singh R, et al. Exosome proteomic analyses identify inflammatory phenotype and novel biomarkers in African American prostate cancer patients. *Cancer Med.* 2019;8(3):1110-1123. doi: 10.1002/cam4.1885.
 55. Ferlay J EM, Lam F, Colombet M, Mery L, Pineros M, Znaor A, Soerjomataram I. et al. Global cancer observatory: cancer tomorrow. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/tomorrow>. [Citado 16 de julio 2022].

56. Descotes JL. Diagnosis of prostate cancer. *Asian J Urol*. 2019;6(2):129-136. doi: 10.1016/j.ajur.2018.11.007.
57. Zelefsky MJ, Eastham JA, Sartor AO: Cancer of the prostate. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2011:1220-71.
58. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Prostate Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2022 Feb 2. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66036/>.
59. Lawrentschuk N, Trottier G, Kuk C, Zlotta AR. Role of surgery in high-risk localized prostate cancer. *Curr Oncol*. 2010;17 Suppl 2(Suppl 2):S25-32. doi: 10.3747/co.v17i0.705.
60. Hayden AJ, Catton C, Pickles T. Radiation therapy in prostate cancer: a risk-adapted strategy. *Curr Oncol*. 2010;17 Suppl 2(Suppl 2):S18-24. doi: 10.3747/co.v17i0.704.
61. Johnson MT, Lowe GJ, Bahnson RR. Androgen deprivation therapy: a primer on concepts and therapeutic options. *J Men's Health*. 2010;7(4):358–67. <https://doi.org/10.1016/j.jomh.2010.09.226>.
62. Picard JC, Golshayan AR, Marshall DT, Opfermann KJ, Keane TE. The multi-disciplinary management of high-risk prostate cancer. *Urol Oncol*. 2012;30(1):3-15. doi: 10.1016/j.urolonc.2009.09.002.
63. Tsivian M, Polascik TJ. Focal cryotherapy for prostate cancer. *Curr Urol Rep*. 2010;11(3):147-51. doi: 10.1007/s11934-010-0100-1.
64. Chen FZ, Zhao XK. Prostate cancer: current treatment and prevention strategies. *Iran Red Crescent Med J*. 2013;15(4):279-84. doi: 10.5812/ircmj.6499.
65. Thommen DS, Schumacher TN. T Cell Dysfunction in Cancer. *Cancer Cell*. 2018;9;33(4):547-562. doi: 10.1016/j.ccell.2018.03.012.
66. Bjørklund G, Dadar M, Aaseth J, Chirumbolo S, Pen JJ. Cancer-associated Cachexia, Reactive Oxygen Species and Nutrition Therapy. *Curr Med Chem*. 2019;26(31):5728-5744. doi: 10.2174/0929867325666180629123817.
67. Lee Y. Cancer Chemopreventive Potential of Procyanidin. *Toxicol Res*. 2017;33(4):273-282. doi: 10.5487/TR.2017.33.4.273.
68. Palucka AK, Coussens LM. The Basis of Oncoimmunology. *Cell*. 2016;10;164(6):1233-1247. doi: 10.1016/j.cell.2016.01.049.

69. Godfrey DI, Le Nours J, Andrews DM, Uldrich AP, Rossjohn J. Unconventional T Cell Targets for Cancer Immunotherapy. *Immunity*. 2018;20;48(3):453-473. doi: 10.1016/j.immuni.2018.03.009.
70. Malmberg KJ, Carlsten M, Björklund A, Sohlberg E, Bryceson YT, Ljunggren HG. Natural killer cell-mediated immunosurveillance of human cancer. *Semin Immunol*. 2017;31:20-29. doi: 10.1016/j.smim.2017.08.002.
71. Iannello A, Thompson TW, Ardolino M, Marcus A, Raulet DH. Immunosurveillance and immunotherapy of tumors by innate immune cells. *Curr Opin Immunol*. 2016;38:52-8. doi: 10.1016/j.coi.2015.11.001.
72. Veglia F, Gabrilovich DI. Dendritic cells in cancer: the role revisited. *Curr Opin Immunol*. 2017;45:43-51. doi: 10.1016/j.coi.2017.01.002.
73. Ruffell B, Coussens LM. Macrophages and therapeutic resistance in cancer. *Cancer Cell*. 2015;13;27(4):462-72. doi: 10.1016/j.ccell.2015.02.015.
74. Ostuni R, Kratochvill F, Murray PJ, Natoli G. Macrophages and cancer: from mechanisms to therapeutic implications. *Trends Immunol*. 2015;36(4):229-39. doi: 10.1016/j.it.2015.02.004.
75. Pan P, Huang YW, Oshima K, Yearsley M, Zhang J, Arnold M, Yu J, Wang LS. The immunomodulatory potential of natural compounds in tumor-bearing mice and humans. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(6):992-1007. doi: 10.1080/10408398.2018.1537237.
76. Powell DR, Huttenlocher A. Neutrophils in the Tumor Microenvironment. *Trends Immunol*. 2016;37(1):41-52. doi: 10.1016/j.it.2015.11.008.
77. Sionov RV, Fridlender ZG, Granot Z. The Multifaceted Roles Neutrophils Play in the Tumor Microenvironment. *Cancer Microenviron*. 2015;8(3):125-58. doi: 10.1007/s12307-014-0147-5.
78. Kumar V, Patel S, Tcyganov E, Gabrilovich DI. The Nature of Myeloid-Derived Suppressor Cells in the Tumor Microenvironment. *Trends Immunol*. 2016;37(3):208-220. doi: 10.1016/j.it.2016.01.004. Epub 2016 Feb 6. PMID: 26858199; PMCID: PMC4775398.
79. Marvel D, Gabrilovich DI. Myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment: expect the unexpected. *J Clin Invest*. 2015;125(9):3356-64. doi: 10.1172/JCI80005.

80. Tcyganov E, Mastio J, Chen E, Gabrilovich DI. Plasticity of myeloid-derived suppressor cells in cancer. *Curr Opin Immunol.* 2018;51:76-82. doi: 10.1016/j.coi.2018.03.009.
81. Gabrilovich DI. Myeloid-Derived Suppressor Cells. *Cancer Immunol Res.* 2017;5(1):3-8. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0297.
82. Pan P, Huang YW, Oshima K, Yearsley M, Zhang J, Arnold M, Yu J, Wang LS. The immunomodulatory potential of natural compounds in tumor-bearing mice and humans. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019;59(6):992-1007. doi: 10.1080/10408398.2018.1537237.
83. Hernández R, Méndez S, Mendoza C, Cuevas A. *Fundamentos de investigación.* 6ta ed. Mc Graw-Hill México, 2017.
84. National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals.* 8th edition. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54050/> doi: 10.17226/12910.
85. Stokes WS. Reducing Unrelieved Pain and Distress in Laboratory Animals Using Humane Endpoints. *ILAR Journal.* 2000;41(2):59–61. <https://doi.org/10.1093/ilar.41.2.59>.
86. Ley N° 27265. Ley de protección a los animales domésticos y a los animales silvestres mantenidos en cautiverio. Presidencia del Consejo de Ministros. Aprobado el 20 de mayo de 2000.
87. Sharapin N. *Fundamento de Tecnología de productos Fitoterapéuticos.* Santa Fe de Bogotá. Publicación del programa de Andrés Bello – Programa Iberoamericana de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo. 2000.
88. Arroyo JL, Rojas JP, Herrera O, Chávez R, Justil HJ, Aguilar C, et al, Protective effect of *Chuquiraga spinosa* Lessing associated with simvastatin on N-Nitroso-N-methylurea (NMU)-induced prostate cancer in rats. *Onco Targets Ther.* 2019;15;12:6555-6562. doi: 10.2147/OTT.S211642.
89. Ginja M, Pires MJ, Gonzalo JM, Seixas F, Correia M, Ferreira R, et al. Anatomy and imaging of rat prostate: practical monitoring in experimental cancer-induced protocols. *Diagnostics (Basel).* 2019;30;9(3):68. doi: 10.3390/diagnostics9030068.
90. Mourelle AC, Herrero E, Ricca M. Recomendaciones para manipulación y sujeción de ratas y ratones de laboratorio. *Spei Domus.* 2013; 9(19):39-47.

91. Parra MC, García J, Mejenez R. Efecto de la administración de pentobarbital y propofol por vía intraperitoneal para cirugía estereotáxica en ratas adultas. Investigación con discapacidad. 2013;2(1):12-17.
92. Ridge K, Downes N, Finney B. Effects of strain, sex and age on immunophenotyping parameters in the rat and mouse. Comparative Clinical Pathology. 2019;28:41–51. <https://doi.org/10.1007/s00580-018-2713-6>.
93. Helm RM, Wheeler G, Burks AW, Hakkak R, Badger TM. Flow cytometric analysis of lymphocytes from rats following chronic ethanol treatment. Alcohol. 1996 Sep-Oct;13(5):467-71. doi: 10.1016/0741-8329(96)00036-5.
94. Li F, Li Y, Li Q, Shi X, Guo Y. Acute and Subacute Oral Toxicity Evaluation of Eriobotrya japonica Leaf Triterpene Acids in ICR Mice. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. Hindawi. 2017;1-10. <https://doi.org/10.1155/2017/4837839>.
95. Lan Z, Wang L, Chong Z, Yang G, Yu X, Chen L, Zhou J. Evaluation of the acute and chronic toxicity of the jiangsu capsules. Exp Ther Med. 2017;14(6):6229-6237. doi: 10.3892/etm.2017.5341.
96. Lyoussi B, Cherkaoui Tangi K, Morel N, Haddad M, Quetin-Leclercq J. Evaluation of cytotoxic effects and acute and chronic toxicity of aqueous extract of the seeds of *Calycotome villosa* (Poiret) Link (subsp. *intermedia*) in rodents. Avicenna J Phytomed. 2018;8(2):122-135.
97. Zhao, YL., Su, M., Shang, JH. et al. Acute and Chronic Toxicity of Indole Alkaloids from Leaves of *Alstonia scholaris* (L.) R. Br. in Mice and Rats. Nat. Prod. Bioprospect. 2020;10:77–88. <https://doi.org/10.1007/s13659-020-00237-1>.
98. Fajardo AM, MacKenzie DA, Ji M, Deck LM, Vander Jagt DL, Thompson TA, Bisoffi M. The curcumin analog ca27 down-regulates androgen receptor through an oxidative stress mediated mechanism in human prostate cancer cells. Prostate. 2012;1;72(6):612-25. doi: 10.1002/pros.21464.
99. Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. J Epidemiol Glob Health. 2019;9(4):217-222. doi: 10.2991/jegh.k.191008.001.
100. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.

101. Termini D, Den Hartogh DJ, Jaglanian A, Tsiani E. Curcumin against Prostate Cancer: Current Evidence. *Biomolecules*. 2020;10;10(11):1536. doi: 10.3390/biom10111536.
102. McCann MJ, Johnston S, Reilly K, Men X, Burgess EJ, Perry NB, et al. The effect of turmeric (*Curcuma longa*) extract on the functionality of the solute carrier protein 22 A4 (SLC22A4) and interleukin-10 (IL-10) variants associated with inflammatory bowel disease. *Nutrients*. 2014;13;6(10):4178-90. doi: 10.3390/nu6104178.
103. Sultana S, Munir N, Mahmood Z, Riaz M, Akram M, Rebezov M, et al. Molecular targets for the management of cancer using *Curcuma longa* Linn. phytoconstituents: A Review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;135(111078). doi:10.1016/j.biopha.2020.11107.
104. Park W, Amin AR, Chen ZG, Shin DM. New perspectives of curcumin in cancer prevention. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2013;6(5):387-400. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-12-0410.
105. Hejazi J, Rastmanesh R, Taleban FA, Molana SH, Ehtejab G. A pilot clinical trial of radioprotective effects of curcumin supplementation in patients with prostate cancer. *J Cancer Sci Ther*. 2013;5:320-324. doi:10.4172/1948-5956.1000222.
106. Piantino CB, Salvadori FA, Ayres PP, Kato RB, Srougi V, Leite KR, et al. An Evaluation of the Anti-neoplastic Activity of Curcumin in Prostate Cancer Cell Lines. *Int Braz J Urol*. 2009; 35: 354-61.
107. Pan L, Sha J, Lin W, Wang Y, Bian T, Guo J. Curcumin inhibits prostate cancer progression by regulating the miR-30a-5p/PCLAF axis. *Exp Ther Med*. 2021;22(3):969. doi: 10.3892/etm.2021.10401.
108. Teiten MH, Gaascht F, Eifes S, Dicato M, Diederich M. Chemopreventive potential of curcumin in prostate cancer. *Genes Nutr*. 2010;5(1):61-74. doi: 10.1007/s12263-009-0152-3.
109. Mansouri K, Rasoulpoor S, Daneshkhah A, Abolfathi S, Salari N, Mohammadi M, et al. Clinical effects of curcumin in enhancing cancer therapy: A systematic review. *BMC Cancer*. 2020;24;20(1):791. doi: 10.1186/s12885-020-07256-8.
110. Shafaghati N, Hedayati M, Hosseinimehr SJ. Protective effects of curcumin against genotoxicity induced by 131-iodine in human cultured lymphocyte cells. *Pharmacogn Mag*. 2014;10(38):106-10. doi: 10.4103/0973-1296.131020.

111. Soleimani V, Sahebkar A, Hosseinzadeh H. Turmeric (*Curcuma longa*) and its major constituent (curcumin) as nontoxic and safe substances: Review. *Phytother Res.* [Internet]. 2018;32(6):985-995. Disponible en: doi: 10.1002/ptr.6054.
112. Ahmad W, Jantan I, Kumolosasi E, Bukhari SN. Immunostimulatory effects of the standardized extract of *Tinospora crispa* on innate immune responses in Wistar Kyoto rats. *Drug Des Devel Ther.* 2015;10;9:2961-73. doi: 10.2147/DDDT.S85405.
113. Soleimani V, Sahebkar A, Hosseinzadeh H. Turmeric (*Curcuma longa*) and its major constituent (curcumin) as nontoxic and safe substances: Review. *Phytother Res.* 2018;32(6):985-995. doi: 10.1002/ptr.6054.
114. He Q, Su G, Liu K, Zhang F, Jiang Y, Gao J, Liu L, Jiang Z, Jin M, Xie H. Sex-specific reference intervals of hematologic and biochemical analytes in Sprague-Dawley rats using the nonparametric rank percentile method. *PLoS One.* 2017;20;12(12):e0189837. doi: 10.1371/journal.pone.0189837.
115. He Q, Su G, Liu K, Zhang F, Jiang Y, Gao J, Liu L, Jiang Z, Jin M, Xie H. Sex-specific reference intervals of hematologic and biochemical analytes in Sprague-Dawley rats using the nonparametric rank percentile method. *PLoS One.* 2017;20;12(12):e0189837. doi: 10.1371/journal.pone.0189837.
116. Hazarika I, Geetha KM, Sundari PS, Madhu D. Acute oral toxicity evaluation of extracts of *Hydrocotyle sibthorpioides* in wister albino rats as per OECD 425 TG. Erratum in: *Toxicol Rep.* 2020;25;8:60-61. doi: 10.1016/j.toxrep.2019.04.001.
117. Sasikumar Murugan, Himanshu Solanki, Divya Purusothaman, Bharathi Bethapudi, Mital Ravalji, Deepak Mundkinajeddu. Safety Evaluation of Standardized Extract of *Curcuma longa* (NRINF-02): A 90-Day Subchronic Oral Toxicity Study in Rats. *BioMed Research International.* 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/6671853>.
118. Vragas JJ. Parámetros bioquímicos y sanguíneos de la rata de laboratorio (*Rattus norvegicus*): revisión de la literature. *Revista Médica Basadrina.* 2020;14(01):52-55. DOI: doi.org/10.33326/26176068.2020.1.927.
119. León G, Blanco D, Peña A, Ronda M, González B, Arteaga ME, Bada AM, González Y, Mancebo A. Valores hematológicos y bioquímicos de las ratas Sprague Dawley producidas en CENPALAB. *Revista Electrónica de Veterinaria.* 2011;12(11):1-10. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=63622049001>.
120. Houtmeyers A, Duchateau L, Grünewald B, Hermans K. Reference intervals for biochemical blood variables, packed cell volume, and body temperature in pet rats

- (*Rattus norvegicus*) using point-of-care testing. *Vet Clin Pathol*. 2016;45(4):669-679. doi: 10.1111/vcp.12419.
121. Organization of Economic Co-operation and Development (OECD). The OECD Guideline for Testing of Chemicals: 420 Acute Oral Toxicity-Fixed Dose Procedure, OECD, Paris, France. 2001. Disponible en: https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-420-acute-oral-toxicity-fixed-dose-procedure_9789264070943-en.
122. Yuet K, Darah I, Chen Y, Sreeramanan S, Sasidharan S. Acute and Subchronic Toxicity Study of *Euphorbia hirta* L. Methanol Extract in Rats. *BioMed Research International*. 2013;182064:1-14. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/182064>.
123. Aggarwal ML, Chacko KM, Kuruvilla BT. Systematic and comprehensive investigation of the toxicity of curcuminoid-essential oil complex: A bioavailable turmeric formulation. *Mol Med Rep*. 2016;13(1):592-604. doi: 10.3892/mmr.2015.4579.
124. Liju VB, Jeena K, Kuttan R. Acute and subchronic toxicity as well as mutagenic evaluation of essential oil from turmeric (*Curcuma longa* L). *Food Chem Toxicol*. 2013;53:52-61. doi: 10.1016/j.fct.2012.11.027.
125. Taylor LS, Rubens DJ, Porter BC, Wu Z, Baggs RB, di Sant'Agnese PA, et al. Prostate cancer: three-dimensional sonoelastography for in vitro detection. *Radiology*. 2005;237(3):981-5. doi: 10.1148/radiol.2373041573.
126. Faustino AI, Seixas F, Ferreira R, Silva J, Pires MJ, Fardilha M, et al. Ultrasonographic Follow-up of the Multistep Protocol for Prostate Cancer Induction in Wistar Rats. *In Vivo*. 2020;34(4):1797-1803. doi: 10.21873/invivo.11974.
127. Singh S, Pan C, Wood R, Yeh CR, Yeh S, Sha K, et al. Quantitative volumetric imaging of normal, neoplastic and hyperplastic mouse prostate using ultrasound. *BMC Urol*. 2015;21;15:97. doi: 10.1186/s12894-015-0091-9.
128. Aire G, Charaja R, De La Cruz, H, Guillermo B, Gutarra M, Huamaní P, et al. Efecto de *Tropaeolum tuberosum* frente a la hiperplasia prostática benigna inducida en ratas holtzman. *Ciencia e Investigación Médica Estudiantil Latinoamericana*. 2013;18(1):1-13.
129. Ginja M, Pires MJ, Gonzalo-Orden JM, Seixas F, Correia-Cardoso M, Ferreira R, Fardilha M, Oliveira PA, Faustino-Rocha AI. Anatomy and Imaging of Rat Prostate: Practical Monitoring in Experimental Cancer-Induced Protocols. *Diagnostics (Basel)*. 2019;30;9(3):68. doi: 10.3390/diagnostics9030068.

130. Abramowicz J, Barua A, Bitterman P, Bahr J, Sheiner E, Luborsky J. Ultrasound Imaging in Animal Models of Human Disease—Is it a Step Toward Early Diagnosis in Humans?. *Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2008;2(4):58-64. <https://www.dsjuog.com/doi/pdf/10.5005/jp-journals-10009-1078>.
131. Nicholson BD, Thompson MJ, Hobbs FDR, Nguyen M, McLellan J, Green B, Chubak J, Oke JL. Measured weight loss as a precursor to cancer diagnosis: retrospective cohort analysis of 43 302 primary care patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(5):2492-2503. doi: 10.1002/jcsm.13051.
132. Nicholson BD, Hamilton W, Koshiaris C, Oke JL, Hobbs FDR, Aveyard P. The association between unexpected weight loss and cancer diagnosis in primary care: a matched cohort analysis of 65,000 presentations. *Br J Cancer*. 2020;122(12):1848-1856. doi: 10.1038/s41416-020-0829-3.
133. Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, Antoun S, Bozzetti F, Deans C, Strasser F, Thoresen L, Jagoe RT, Chasen M, Lundholm K, Bosaeus I, Fearon KH, Baracos VE. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *J Clin Oncol*. 2015;1;33(1):90-9. doi: 10.1200/JCO.2014.56.1894.
134. Heymsfield SB, McManus CB. Tissue components of weight loss in cancer patients. A new method of study and preliminary observations. *Cancer*. 1985;1;55(1 Suppl):238-49. doi: 10.1002/1097-0142(19850101)55:1+<238::aid-cncr2820551306>3.0.co;2-s.
135. Wang Q, Babic A, Rosenthal MH, Lee AA, Zhang Y, Zhang X, et al. Weight loss and subsequent cancer diagnosis: A prospective cohort study [abstract]. In: *Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2022*; 2022;8-13.
136. Hopkinson JB, Wright DN, McDonald JW, Corner JL. The prevalence of concern about weight loss and change in eating habits in people with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2006;32(4):322-31. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2006.05.012.
137. Hernández JL, Riancho JA, Matorras P, González-Macías J. Clinical evaluation for cancer in patients with involuntary weight loss without specific symptoms. *Am J Med*. 2003;1;114(8):631-7. doi: 10.1016/s0002-9343(03)00115-3.
138. Zhang G, Anderson LJ, Gao S, Sin TK, Zhang Z, Wu H, Jafri SH, Graf SA, Wu PC, Dash A, Garcia JM, Li YP. Weight Loss in Cancer Patients Correlates With p38 β MAPK Activation in Skeletal Muscle. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Dec 7;9:784424. doi: 10.3389/fcell.2021.784424.

139. Nogueira L, Corradi R, Eastham JA. Prostatic specific antigen for prostate cancer detection. *Int Braz J Urol.* 2009;35(5):521-9; discussion 530-2. doi: 10.1590/s1677-55382009000500003.
140. López L, Sánchez IR, García I, Relación entre el marcador tumoral antígeno prostático específico y la mortalidad por cáncer de próstata. *CCM.* 2017;21(1):100-111.
141. Corella P, Martínez J, Hernández Y, Cerón D. Utilidad del antígeno prostático específico cáncer de próstata. *RECIAMUC.* 2020;4(3):80-89. doi:10.26820/reciamuc/4.(3).julio.2020.80-89.
142. Houda S, Uncein A, Espinoza A. Densidad del antígeno prostático en el diagnóstico de cáncer de prostata. *Rev Digit Postgrado.* 2019; 8(2):e162.
143. Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, Liu Y, Bang H, Melnikow J. Prostate-Specific Antigen–Based Screening for Prostate Cancer: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2018;319(18):1914–1931. doi:10.1001/jama.2018.3712.
144. Lilja H, Ulmert D, Vickers AJ. Prostate-specific antigen and prostate cancer: prediction, detection and monitoring. 2008; 8(4), 268–278. doi:10.1038/nrc2351.
145. Cabarkapa S, Perera M, McGrath S, Lawrentschuk N. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen: A guide to the guidelines. *Prostate Int.* 2016;4(4):125-129. doi: 10.1016/j.pnil.2016.09.002.
146. Tikkinen KAO, Dahm P, Lytvyn L, Heen AF, Vernooij RWM, Siemieniuk RAC, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a clinical practice guideline. *BMJ.* 2018;5;362:k3581. doi: 10.1136/bmj.k3581.
147. O'Brian D, Prunty M, Hill A, Shoag J. The Role of C-Reactive Protein in Kidney, Bladder, and Prostate Cancers. *Front Immunol.* 2021;27;12:721989. doi: 10.3389/fimmu.2021.721989.
148. Lehrer S, Diamond EJ, Mamkine B, Droller MJ, Stone NN, Stock RG. C-reactive protein is significantly associated with prostate-specific antigen and metastatic disease in prostate cancer. *BJU Int.* 2005;95(7):961-2. doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.05447.x.
149. Lehrer S, Diamond EJ, Mamkine B, Droller MJ, Stone NN, Stock RG. C-reactive protein is significantly associated with prostate-specific antigen and metastatic disease in prostate cancer. 2005;95(7), 961–962. doi:10.1111/j.1464-410x.2005.05447.x.

150.Liao DW, Hu X, Wang Y, Yang ZQ, Li X. C-reactive Protein Is a Predictor of Prognosis of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Clin Lab Sci.* 2020;50(2):161-171.

CAPÍTULO VIII. ANEXOS

ANEXO 1



Firmado digitalmente por SOLIS
CALERO Christian FAU 2014802282
scf
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 05.07.2021 11:26:04 -05:00

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

Universidad del Perú. Decana de América
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUIMICA
UNIDAD DE INVESTIGACION

Lima, 05 de Julio del 2021

OFICIO N° 000012-2021-UI-VDIP-FFB/UNMSM

Señor Doctor

Yovani Martin Condorhuaman Figueroa

Presente. -

Asunto: EL QUE SE INDICA

Ref.: Correo c/f 27/04/2021

Por medio de la presente le saludo muy cordialmente y en atención a la referencia, le informo que el Proyecto de investigación titulado: **“Respuesta inmunomoduladora de la curcumina y rizoma pulverizado de la *Curcuma longa* L. en la prevención del cáncer de próstata inducida en ratas”**, ha sido evaluado y aprobado por el Comité de Ética de nuestra Facultad; el cual se encuentra certificado con el registro **Nro. 002-CE-UDI-FFB-2021**.

Sin otro en particular, hago propicia la ocasión para expresarle los sentimientos de mi especial consideración y estima.

Atentamente,

DR. CHRISTIAN SOLIS CALERO
DIRECTOR DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN

cc:

CSC/dva

Activ

ANEXO 2



FICHA TÉCNICA POLVO DE CÚRCUMA ORGÁNICA

I. INFORMACIÓN DEL PRODUCTO

1. **DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO:** La cúrcuma orgánica en polvo es 100% puro y natural. Libre de preservantes, saborizantes y colorantes artificiales. Es obtenido mediante la selección de las raíces de cúrcuma, que son sometidos a lavado, desinfectado orgánico, triturado, secado, molido, tamizado y envasado, de forma que no se afecten sus propiedades biológicas.

2. **NOMBRE CIENTIFICO:** *Curcuma longa L.*

3. **PORTE UTILIZADA:** Rizoma

4. **PARTIDA ARANCELARIA:** 0910.30.00.00

5. **ORIGEN Y DISTRIBUCIÓN:** La Cúrcuma es una planta de origen asiático. Se cultiva principalmente en China, India, Indonesia, Jamaica y Perú. En Perú, esta planta crece en la selva alta con mayor profusión debido a la fertilidad del suelo, los rizomas son más grandes y poseen mayor contenido de ácido turmérico. En la selva baja crece en terrenos arcillo-limosos (playas) que fueron abonadas durante la etapa de creciente del río, dejando habilitado el terreno durante la vaciante.

6. **REGISTRO SANITARIO:** E4607318N/NAAAAD

7. **RECOMENDACIÓN DE USO:** Se recomienda consumir 2 g de cúrcuma al día. En agua, zumos, batidos o postres.

8. **PRECAUCIONES:** Mantener el envase bien cerrado. Conservar en lugar fresco y seco a temperatura menor de 30°C. Proteger de la luz.



AMAZON ANDES EXPORT SAC

- Av. Los Álamos 520
- S/L Lima Peru
- Phone: (+51)1 4135377
- E-mail: info@amazon-andes.com
- www.amazon-andes.com

II. ESPECIFICACION DEL PRODUCTO

ANÁLISIS FÍSICO –QUÍMICO Y ORGANOLÉPTICOS

Apariencia	Polvo homogéneo, libre de partículas extrañas.
Color:	Anaranjado, patrón similar a la referencia.
Olor:	Característico del producto
Sabor:	Característico del producto
Humedad:	< 12 %

ANÁLISIS MICROBIOLÓGICOS

Recuento Aerobios Mesófilos	$\leq 10^4$ ufc/g
Recuento de mohos	$\leq 10^3$ ufc/g
Recuento de levaduras	$\leq 10^3$ ufc/g
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 10 ufc/g
<i>Salmonella sp.</i>	Ausente/25g
Coliformes	≤ 10 ufc/g
<i>Bacillus cereus</i>	$\leq 10^2$ ufc/g

* Se trata de un producto completamente inocuo en las condiciones normales de uso.

CUADRO NUTRICIONAL

COMPONENTES	CANTIDAD	UNIDADES
Calorías	373.77	Kcal/ 100g
Fibra	22.3	g / 100g
Carbohidratos	76.78	g / 100g
Proteínas	9.44	g / 100g
Grasa	3.21	g / 100g
Ceniza	1.82	g / 100g
Humedad	8.75	g / 100g



AMAZON ANDES EXPORT SAC

• Av. Los Ninos 520
SUL Lima Peru
• Phone: (+51)1 4135377

• E-mail: info@amazon-andes.com
• www.amazon-andes.com



III. ALMACENAMIENTO Y ENVASADO

Duración:	24 meses.
Almacenamiento:	Almacenar en un ambiente controlado por temperatura / humedad, alejado de la luz solar u otras fuentes de calor.
Temperatura de Almacenamiento:	15-30 grados Celsius
Humedad:	40-50% H.R.
Flujo de Aire:	15 m/s

IV. INFORMACIÓN LOGÍSTICA

PRODUCTO A GRANEL	
Embalaje/presentación:	2 Bolsas de 10Kg c/u
envío:	Aéreo / Marítimo
Capacidad de producción:	200 000 Tn al mes

ESPECIFICACIONES DE CAJAS PARA GRANEL	
Medidas:	54 x 36 x 20 cm
Peso:	Aproximadamente 20.5Kg
Capacidad:	20Kg por caja



AMAZON ANDES EXPORT SAC

- Av. Los Alamos 520
SUL Lima Peru
- Phone: (+51)1 4135377
- E-mail: info@amazon-andes.com
- www.amazon-andes.com



V. CERTIFICACIONES Y OTROS

DECLARACIONES DE PRODUCTOS	
Certificación Orgánico	Certificado USDA –NOP, EU por Control Unión
HACCP	Vigente
DIGESA	Ministerio de la Salud Peruana
Irradiación	Producto no irradiado
Aditivos/Preservantes	Libre de aditivos y preservantes
SDS	Datos de Seguridad Disponible

VI. DECLARACION DE ALERGENOS

COMPONENTES	PRESENTE EN EL PRODUCTO	PRESENTE EN LA LINEA DE MANUFACTURA/EQUIPO DE PROCESAMIENTO
GLUTEN	NO	NO
CACAHUATE, ACEITE DE CACAHUATE	NO	NO
NUECES DE ARBOL	NO	NO
LECHE Y DERIVADOS	NO	NO
HUEVOS	NO	NO
PESCADO	NO	NO
MARISCOS	NO	NO
SOYA	NO	NO
TRIGO	NO	NO
SULFITOS	NO	NO
OTROS ALERGENOS CONOCIDOS	NO	NO

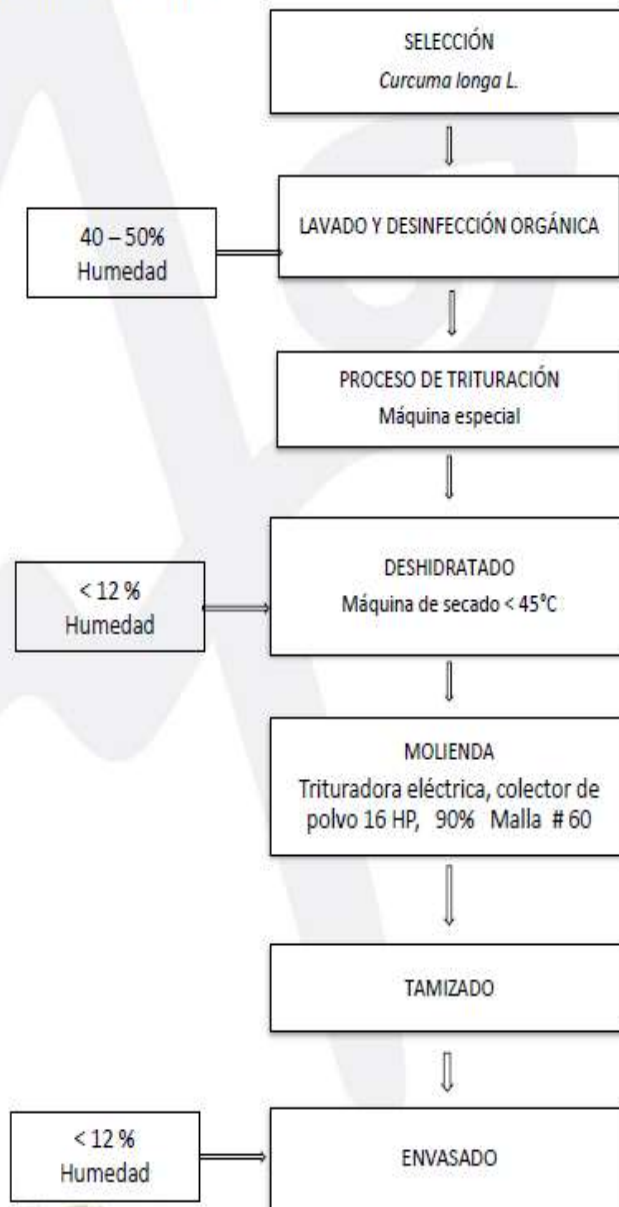


AMAZON ANDES EXPORT SAC

- Av. Los Alamos 520
- SuL Lima Peru
- Phone: (+51)1 4135377
- E-mail: info@amazon-andes.com
- www.amazon-andes.com



FLUJOGRAMA DEL PROCESO



AMAZON ANDES EXPORT SAC

- Av. Los Alamos 120
SUL Lima Peru
- Phone: (+51)1 4135377
- E-mail: info@amazon-andes.com
- www.amazon-andes.com

ANEXO 3



Shaanxi Jiahe Phytochem Co., Ltd. Tel:0086-29-88344365 Fax:0086-29-88325519
A-6th floor, No.66 Jinye 1st Road,Xi'an, China 710077
Http://www.jiaherb.com

The Quality Standards Of The Product

Curcuma Extract 95% Curcumins(HPLC)

No: STP-QCP-JHR242-002

Version: 00

Revision: 00

Used Part: Root

Solvents Used: Water & Ethanol

Botanical Source: *Curcuma Longa L*

Country Of Origin: China

ANALYSIS ITEM	SPECIFICATION	METHOD	
Curcumins	≥95.0%	HPLC	
Appearance	Fine Powder	Organoleptic	
Color	Orange Yellow	Organoleptic	
Odor & taste	Characteristic	Organoleptic	
Identification	Identical to R.S. sample	HPTLC	
Loss on Drying	≤5.0%	Eur.Ph.7.0<2.8.17>	
Total ash	≤10.0%	Eur.Ph.7.0<2.4.16>	
Sieve analysis	100% through 80 mesh	USP36<786>	
Bulk density	40~60g/100mL	Eur.Ph.7.0 <2.9.34>	
Heavy metals:			
Lead(Pb)	≤3.0 mg/kg	Eur.Ph.7.0<2.2.58>ICP-MS	
Arsenic(As)	≤2.0 mg/kg	Eur.Ph.7.0<2.2.58>ICP-MS	
Cadmium(Cd)	≤1.0 mg/kg	Eur.Ph.7.0<2.2.58>ICP-MS	
Mercury(Hg)	≤0.1 mg/kg	Eur.Ph.7.0<2.2.58>ICP-MS	
Residual solvents	Meet Eur.Ph.7.0 <5.4>	Eur.Ph.7.0<2.4.24>	
Residual pesticides	Meet USP36<561>	USP36<561>	
Non irradiated	≤700	EN13751:2002<PSL>	
Microbiology	Irradiation	Non irradiated	
Total Plate Count	≤1000cfu/g	≤10000cfu/g	USP36<61>
Yeast & Mold	≤100cfu/g	≤1000cfu/g	USP36<61>
E.Coli	Negative	Negative	USP36<62>
Salmonella	Negative	Negative	USP36<62>

Packing&Storage:

Packed in paper-drums and two plastic-bags inside.

N.W:25kgs .I.D.35×H51cm;

Store in a well-closed container Away from moisture,light, oxygen.

Shelf life:

36 months under the conditions above and in its original packaging.

Manufacturer:

Shaanxi Jiahe Phytochem Co., Ltd. Xi'an, P.R. China.

ANEXO 4
PARTE EXPERIMENTAL

Figura 3. (a) Polvo de curcumina y (b) Polvo de *Curcuma longa*

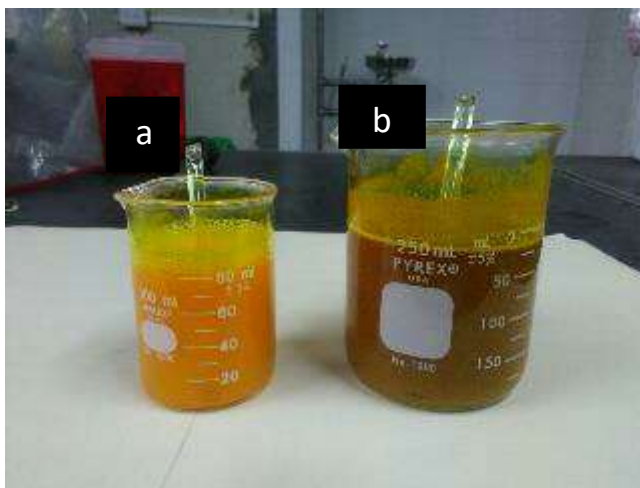


Figura 4. (a) Solución de curcumina y (b) Solución de curcuma

Figura 5. (a) Solución de curcumina y (b) Solución de curcuma en conservación





Figura 6. Animales de experimentación y rotulado por grupos

Figura 7. Preparación de soluciones

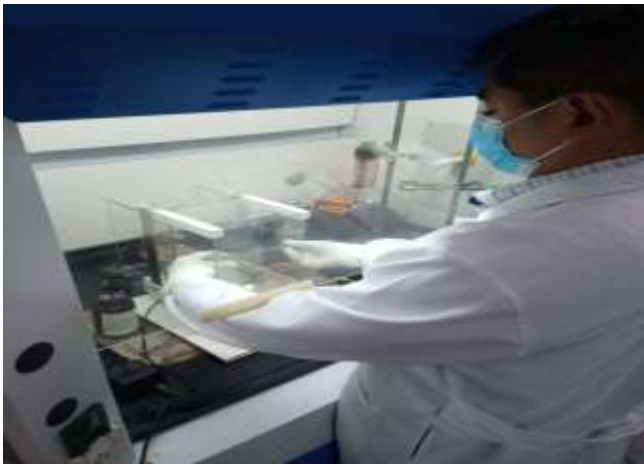


Figura 8. Pesado de sustancias



Figura 9. Alimentación de los animales

Figura 10. Administración de soluciones



Figura 11. Punción cardiaca

Figura 12. Muestras de sangre para ser procesadas



Figura 13. Muestras de órganos para ser procesadas