

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS**

**CARRERA DE LICENCIATURA EN FARMACIA**

**ANÁLISIS DEL FACTOR QUIMIOTERAPÉUTICO DE LOS  
ISOTIOCIANATOS PRESENTES EN LAS *BRASSICACEAE* EN  
ESTADIOS TEMPRANOS DEL CÁNCER DE MAMA**

**TRABAJO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN  
FARMACIA**

**DIANA SALAZAR RAMOS**

**TUTORA:**

**CLEMENCIA CRUZ DYACHKOV**

**LECTOR:**

**HONORIO PÉREZ MARTÍNEZ**

**SAN JOSE, ABRIL, 2019**

**Agradecimiento**

**A mis papás** por apoyarme en todo el proceso de mi carrera, todo lo que soy se lo debo a ellos. Son los que han estado siempre conmigo en las buenas y en las no tan buenas, los que siempre han estado presente cuando más he necesitado ayuda. Por todo esto les quiero agradecer su apoyo en esta ocasión tan especial ¡Dios lo cuide siempre!

**A mi hermana y sobrinos** porque son una parte fundamental de mi vida, ella por escucharme cuando más la he necesitado, por sus lecciones de vida y por todo el apoyo que me brinda en conjunto con mi bebes. ¡Muchas gracias, también a ustedes les debo el término de mi carrera!

**A la Familia Liceras Vega** por recibirme en su casa todo este tiempo, y alentarme a seguir adelante, por ser como una segunda familia en mi vida, por todo el apoyo brindado estando largo de mi hogar ¡Gracias! No tengo como pagarles.

**A la Doctora Clemencia Cruz C** por aceptar ser mí tutora y acompañarme y enseñarme en todo este proceso, por sus consejos para el desarrollo de esta tesis ¡Muchas gracias Doctora!

**Dedicatoria**

Primeramente a Dios, por ser él que me dio las fuerzas para concluir con mi formación profesional.

A mis papás por siempre darme el apoyo para culminar con mis estudios de la mejor manera, y estar siempre conmigo en todo este proceso.

A mi hermana y sobrinos por siempre estar cuando más los he necesitado, por siempre encontrar un refugio de cariño entre sus abrazos.

## **Resumen**

El cáncer de mama es una de las enfermedades más comunes entre las mujeres menores de 50 años. Para la cual, en etapas tempranas si se trata a tiempo, se puede llegar a un buen término de la enfermedad mediante diversos tratamientos, entre ellos las quimioterapias, sin embargo, estos medicamentos suelen ser muy agresivos. Por lo cual se realizó una revisión bibliográfica, donde la temática principal está relacionada con tratar el cáncer de mama en sus estadios tempranos con una serie de fitofármacos que no provocaran molestias entre los pacientes. Se realizó una búsqueda de fitofármacos proveniente de la familia de las *Brassicaceae*, en donde se hayó al grupo de los isotiocianatos. El principal resultado fue que dentro de esta familia los sulforafanos, solo los que cuentan con mayor actividad quimiopreventiva y con mayores estudios realizados en este cáncer. También se encontraron muestras de otros fitofármacos de los isotiocianatos, pero con menor estudio. Se encontró que estos metabolitos tienen su función solo en las primeras etapas del cáncer de mama, ya que para las etapas más avanzadas se necesitan un medicamento más agresivo. Los estudios demuestran que la quimioterapia con isotiocianatos a largo plazo y con muchos más ensayos puede llegar a convertirse en una opción para esta enfermedad, y con menos efectos secundarios.

## **ABSTRACT**

Breast cancer is one of the most common diseases among women under 50 years of age. For which in early stages if treated in time, you can reach a good end of the disease through various treatments, including chemotherapy, however these drugs are usually very aggressive. Therefore, a literature review was carried out, where the main topic is related to treating breast cancer in its early stages with a series of phytopharmaceuticals that do not cause discomfort among patients. A phytopharmaceutical search was carried out from the Brassicaceae family, where there was a group of isothiocyanates. The main result was that within this family sulforaphores, only those that have greater chemopreventive activity and with more studies conducted in this cancer. Samples of other phytopharmaceuticals of the isothiocyanates were also found, but with less study. It was found that these metabolites have their function only in the early stages of breast cancer, since a more aggressive medication is needed for the more advanced stages. Studies show that chemotherapy with long-term isothiocyanates and with many more trials may become an option for this disease, and with fewer side effects.

## **Tabla de Contenido**

CAPITULO I.....	10
<b>Introducción</b> .....	10
<b>Planteamiento del problema</b> .....	11
<b>Objetivo General</b> .....	12
<b>Objetivos Específicos</b> .....	12
<b>Justificación</b> .....	13
<b>Antecedentes</b> .....	15
CAPITULO II. MARCO REFERENCIAL.....	18
<b>Cáncer:</b> .....	18
<b>Cáncer de mama: Características y su definición</b> .....	19
<b>Definición de mama</b> .....	20
<b>Estadios del cáncer de mama</b> .....	20
<b>Clasificación topográfica</b> .....	21
<b>Tipos de cáncer de mama</b> .....	23
<b>In situ</b> .....	23
<b>Cáncer Lobular (CLIS)</b> .....	23
<b>Medular</b> .....	23
<b>Coloide</b> .....	25
<b>Inflamatorio</b> .....	26
<b>Tratamiento Oncológico</b> .....	30
<b>Cirugías</b> .....	31
<b>Radioterapia</b> .....	32
<b>Definición de quimioterapia</b> .....	32
<b>Tipos de quimioterapia</b> .....	35

<b>Según la finalidad de la administración</b> .....	35
<b>Según el modo de administración</b> .....	37
<b>Según la vía de administración</b> .....	37
<b>Brassicaceae</b> .....	39
<b>Definición de Brassicacea</b> .....	39
<b>Familia de las Brassicacea</b> .....	41
<b>Componentes comunes de las Brassicacea</b> .....	41
<b>Glucosinolatos</b> .....	41
<b>Isotiocianatos (ITC)</b> .....	45
<b>Algunas funciones medicinales de los Isotiocianatos</b> .....	46
<b>Isotiocianatos y su metabolismo</b> .....	¡Error! Marcador no definido.
<b>Acción de los Isotiocianatos en cáncer</b> .....	47
<b>Tipos de isotiocianatos</b> .....	47
<b>Otros fitofármacos en cáncer</b> .....	50
<b>CAPITULO III. MARCO METODOLOGICO</b> .....	67
<b>Criterios de inclusión y exclusión de fuentes de información</b> .....	67
<b>Fuentes de Información</b> .....	67
<b>Categorías de Análisis</b> .....	72
<b>Procedimiento de recolección y análisis de datos</b> .....	74
<b>CAPÍTULO IV. RESULTADOS</b> .....	75
<b>Resultados de la revisión de las fuentes de información</b> .....	¡Error! Marcador no definido.
<b>CAPITULO V CONCLUSIONES</b> .....	116
<b>Conclusiones</b> .....	116
<b>Recomendaciones</b> .....	117
<b>Referencias Bibliográficas</b> .....	118

### Tabla de imágenes

<b>Ilustración 1 Estructura química del Glucosinolatocosinolato .....</b>	<b>42</b>
---	-----------

<b>Ilustración 2 Hidrolisis de glucosinolatos.....</b>	<b>43</b>
<b>Ilustración 3 Esquema representativo del mecanismo de acción del SFN a través de las enzimas de fase I.....</b>	<b>82</b>
<b>Ilustración 4 Efecto inhibitorio de sulforafano en ALDH positivo población celular .....</b>	<b>84</b>
<b>Ilustración 5 Sulforaphane (SF) disminución del tamaño del tumor y la población de células ALDH-positivas en xenoinjertos de cáncer de mama primario. ....</b>	<b>85</b>
<b>Ilustración 6 Células de cáncer de mama erradicadas con sulforafano (SF) in vivo .....</b>	<b>86</b>

#### **Tablas de tablas**

<b>Tabla 1 Fuentes de información.....</b>	<b>68</b>
<b>Tabla 2 Tabla de categorías de análisis y definiciones.....</b>	<b>73</b>

<b>Tabla 3 Ingesta mensual de verduras crucíferas por parte de mujeres pre y posmenopáusicas con y sin cáncer de mama en el estudio de dieta del oeste de Nueva York .....</b>	<b>103</b>
<b>Tabla 4 Los cocientes de probabilidades y el IC del 95% para el riesgo de cáncer de mama asociado con la ingesta de vegetales crucíferos entre las mujeres antes y después de la menopausia en el estudio de dieta del oeste de Nueva York.....</b>	<b>103</b>
<b>Tabla 5 Dieta y cáncer de mama.....</b>	<b>105</b>
<b>Tabla 6 Distribución de casos con cánceres seleccionados y controles correspondientes por sexo y mediana de edad.....</b>	<b>106</b>
<b>Tabla 7 Distribución de casos con cánceres y controles seleccionados y OR correspondiente y IC del 95%, según el consumo de vegetales crucíferos .....</b>	<b>107</b>
<b>Tabla 8 Cual fue el estudio, cuales son los resultados y autor del estudio .....</b>	<b>108</b>

## **CAPITULO I**

### **Introducción**

En el siguiente apartado se verá el planteamiento del problema con respecto al tema del cual se va a estudiar.

### **Planteamiento del problema**

El cáncer de mama es a nivel mundial, una de las primeras causas de muerte en las mujeres, la mayoría de muertes ocurren entre los 35-55 años, es considerada como el tercer cáncer con más incidencia en el mundo y el que más se manifiesta en las mujeres, pero también es raro que ocurra antes de los 25 años de edad; por lo tanto, se logra observar una mayor prevalencia en mujeres de avanzada edad. Según Sánchez (2011) “ *La mayoría, cerca de 75%, se observa después de los 40 años de edad en la mujer premenopáusica y la evolución es evidentemente, peor*”. (párr.22).

Se realiza este estudio para poder evitar que pacientes en estadios tempranos del cáncer de mama tengan que lleguen a etapas avanzadas, en donde se utilizan medicamentos que pueden resultar muy costosos económicamente, y además, producen efectos secundarios muy fuertes. Asimismo, se pretende liberar de una cirugía a los pacientes para evitar que este cáncer no se expanda, lo cual genera consigo a la extirpación del seno, evento que conlleva también una afectación psicológica.

De acuerdo con lo anterior, se pretendiendo contrarrestar la situación mencionada, y se efectuará un análisis de unas plantas *Brassicaceae* que contienen sustancias que aportan beneficios para poder ayudar a las personas con cáncer de mama.

Las *Brassicaceae* son una familia de plantas que cuenta con muchos tipos de especies, pero solo algunas poseen sustancias especiales como los isotiocianatos, las cuales son beneficiosas para batallar contra todo tipo de cánceres, entre ellos el de mama. Lo importante de estas plantas es que resultan fáciles de conseguir, de bajo costo y hasta se pueden tener plantadas en las huertas o los jardines del hogar. Otro aspecto importante de recalcar es que obtener estas sustancias tampoco es difícil, situación que le genera más atractivo para las personas que buscan opciones naturales en el tratamiento del cáncer, en este caso del cáncer de mama.

Seguidamente, se podrán observar los objetivos planteados para esta investigación, tanto el general como los específicos, de manera que se genere un mejor entendimiento sobre el análisis que se pretende ejecutar en el presente estudio.

### **Pregunta**

Una vez planteado lo anterior, con respecto a la relación del cáncer de mama y las *Brassicaceae*:

**¿Cuáles serían los efectos quimioterapéuticos con Isotiocianatos en los estadios tempranos del cáncer de mama?**

### **Objetivo General**

Analizar el efecto quimioterapéutico de los isotiocianatos presentes en la *brassicaceae*, en estadios tempranos del cáncer de mama.

### **Objetivos Específicos**

Distinguir el isotiocianato reportado en estudios con mayor eficacia frente a los estadios tempranos del cáncer de mama.

Identificar la influencia de la dieta rica en crucíferas en los estadios tempranos del cáncer de mama.

Demostrar la eficacia de la quimioterapia específica con isotiocianatos reportada en el cáncer de mama.

## **Justificación**

En ese sentido, de acuerdo con los objetivos planteados, cabe indicar que: *“Los isotiocianatos son metabolitos, resultado de la hidrólisis de glucosinolato, metabolizado a través de la vía del ácido mercaptúrico, los cuales tienen varios mecanismos de acción”* (Pedreros, 2016). Al tener varios mecanismos de acción, estos actúan contra diferentes enfermedades, entre ellos el cáncer de mama *in situ*. Estas sustancias provienen de las *Brassicaceae* (las cuales no son muy conocidas); sin embargo, consumiéndolas correctamente y una vez adquirido el conocimiento de lo que pueden llegar a impactar, se logrará mejorar la salud de una gran mayoría de personas, principalmente mujeres; por lo tanto, esto ayudará a controlar la enfermedad y no permite que con el paso del tiempo llegue a avanzar hasta convertirse en un cáncer invasivo o evita llegar a la necesidad de algún tratamiento quirúrgico.

Es de conocimiento general que tratar un cáncer resulta muy costoso y doloroso; por ello, se quiere evitar llegar hasta esas etapas de la enfermedad. Por eso, es importante dar a conocer sustancias naturales que sean de uso común y estén al alcance para todo tipo de personas, sin importar su clase económica; pues estas plantas son de bajo costo y para extraer o conseguir la sustancia requerida no se necesita de una preparación muy elaborada, al saber que *“son metabolitos secundarios de la Brassicaceae, que exhiben propiedades anticarcinogénicas”* (Molina, 2013), pueden utilizarse para asuntos más provechosos, más que tan solo para una dieta saludable.

Estar al tanto sobre lo que estas plantas pueden llegar a producir en la salud solo con consumirlas, orienta a especialistas para que ellos puedan recomendar su consumo a sus pacientes y los familiares de esos pacientes, al tiempo que ayudan a prevenir de forma natural y con poca probabilidad de efectos secundarios, el atravesar por una situación tan dolorosa y complicada como lo es un cáncer, en este caso, cáncer de mama invasivo. Una vez expresado lo anterior, se puede citar a Grundemann (2017) quien manifiesta que: *“Una considerable evidencia epidemiológica sugiere que el consumo de Brassicaceae se asocia con un menor riesgo de cáncer en Humanos”*, de esta manera se evidencia que el consumo continuo de este tipo plantas puede colaborar en la prevención del cáncer.

El tener conocimiento de esta información puede ayudar a evitar la enfermedad en personas con riesgo genético, así como en personas que no lo tienen, y, por lo tanto, prevenirlos de pasar por todas las etapas que la enfermedad del cáncer conlleva. En ese sentido, los especialistas tendrán esa tarea: informar a la población que tienen a cargo, con el fin de ofrecerles tiempo y calidad de vida, también que la información circule de generación a generación, y, a la vez, ir educando a las personas en comer más saludablemente; pues no se tiene ese hábito y es primordial; por lo siguiente:

Las hortalizas son una parte muy importante de una dieta, particularmente por su papel en la prevención de enfermedades (ej., obesidad, diabetes, etc.) y ciertos tipos de cáncer. El consumo de Alimentos vegetales en los países industrializados de Europa y Norte América es relativamente bajo, generalmente inferior a las cantidades diarias recomendadas (375g/día), a pesar de las indicaciones de las diferentes autoridades sanitarias. (Moreno y García, 2008).

Por último, con este estudio se puede ayudar a personas tanto trabajadoras de la salud como a quienes no lo son, a obtener la información en un solo documento y así llegar más fácilmente a un tratamiento preventivo, en comparación con antes donde no se tenía conocimiento del todo. La idea es que esto les sirva como base, para continuar investigando y algún día lograr que se pueda tratar el cáncer con un éxito mayor con los isotiocianatos; al tiempo que los datos se transmiten de generación en generación, y, porque no, esto les sea de ayuda para nuevas investigaciones; pues: *“En los años recientes se ha prestado mucha más atención a la prevención de la aparición del cáncer por medio de productos naturales y las propiedades químico protectoras de los isotiocianatos e índoles de las crucíferas”*. (Moreno y García, 2008)

Con respecto a los antecedentes propiamente de Costa Rica, no se hallaron; pues este tema no se ha estudiado mucho a nivel nacional, los isotiocianatos no se conocen en cuanto al tratamiento de enfermedades cancerígenas y menos sus beneficios en combatirlas; por lo tanto, este estudio sería uno de los primeros en salir para ayudar a los pacientes que quieran evitar la quimioterapia y sus consecuencias.

## Antecedentes

En los siguientes párrafos se observarán los antecedentes internacionales referentes al tratamiento o prevención del cáncer con plantas *Brassicacea* y en cáncer de mama en sí.

Según Knaul (2009) en *Cáncer de mama en México: una prioridad apremiante*, indica que “*En la región de Latinoamérica y el Caribe, el cáncer de mama es la principal causa de los años de vida ajustados por discapacidad perdidos por cáncer, y corresponde a 9%, seguido por el cáncer cérvicouterino con 7%*”. (párr 6). Por lo anterior, se ha llegado al punto de efectuar estudios; pues estas estadísticas cambian conforme pasan los años, lo malo es que en algunas ocasiones cambian para mal. Por ejemplo, de 1955-2005 el cáncer de cérvix era más propenso en estas personas enfermas, para el 2006 el que aumentó fue el de mama. Por eso, gracias a los estudios realizados se ha logrado mantener estable y, en algunos casos, bajar esa incidencia con nuevas formas de tratamiento terapéutico.

También Peralta (2002) indica en *Cáncer de mama en Chile datos epidemiológicos*:

Con relación a la mortalidad general por cáncer en la población chilena, considerando ambos sexos, el cáncer de mama constituye la tercera causa de muerte con una tasa de mortalidad de alrededor de 13 x 100.000 mujeres, sólo inferior a la mortalidad por cáncer de estómago (20 x 100.000) y por cáncer de próstata (17 x 100.000). (par. 4)

Por lo anterior, en 1955 el Ministerio de Salud en Costa Rica empezó a preocuparse por las incidencias del cáncer de mama e inicia un programa en su prevención, cuyo objetivo principal es disminuir la mortalidad por esta enfermedad gracias que al hacer el diagnóstico en etapas tempranas, y, de acuerdo con esto, mandar el tratamiento adecuado.

De acuerdo con lo anterior, se han efectuado estudios en donde se trata de encontrar tratamientos terapéuticos que ayuden a evitar la incidencia del cáncer de mama, y, también que provoque lo mínimo de efectos secundarios, además de que ayuden a evitar a que lleguen a etapas donde se tenga que recurrir a medicamentos dañinos, como lo son los de las quimioterapias.

En primer lugar, en la Roma de hace más de 6000 años se cultivaba un tipo de *brassicaceas*, el brécol, la cual probablemente es la hortaliza más antigua cultivada, los romanos

buscaron una col con una floración llamativa. El brócoli, conocido actualmente, se ha distribuido desde el siglo XIX y XX proveniente de Italia al resto del mundo.

Mediante estudios epidemiológicos, se ha encontrado que consumir más variedades de las *Brassicacea*, y, sobre todo col, se asocia con la disminución de padecer algunos tipos de cánceres. A esta familia de *Brassicacea*, pertenecen todas las variedades de la col, por ejemplo: mostaza, nabo, brécol, entre otros. De estos, el brécol es el que atrae más la atención científica, a este se le suele atribuir la alta concentración de glucosinolatos, entre ellos los isotiocianatos.

A nivel internacional, según Gerhauser (2013) en *Epigenetic impact of dietary isothiocyanates in cancer chemoprevention*.current opinó: “[...] de un tiempo para acá, hace aproximadamente 30 años los berros fueron descubiertos como agentes quimiopreventivos, con sustancias como el sulforafano (SFN) fenetilisotocianato (PEITC)” (p. 406), esta planta almacena una alta concentración de estas sustancias en forma de glucosinolato, compuestos que dan lugar a los isotiocianatos (ITC) al ser masticado y catalizado por la enzima mirosinasa. La eficacia quimiopreventiva de los ITC se ha mostrado en varios modelos de roedores de la carcinogénesis.

Los ITC han llamado la atención de la comunidad científica, en donde Morrys (2014) relata que desde mediados de la década de 1980 tienen un gran potencial anticancerígeno. Estas sustancias inhiben las carcinogénesis por medio de varios mecanismos. Los dos principales ITC’s presentes en las verduras crucíferas que se han estudiado ampliamente son sulforafano y fenetil isotiocianato. También surgen otros tipos de isotiocianatos, los cuales juegan un papel importante, en contra del cáncer de mama.

Según Kang en agosto de 2009 hay una evidencia epidemiológica y farmacológica en donde los isotiocianatos (ITC) tienen una eficacia quimiopreventiva en varios tipos de cánceres, entre ellos: el cáncer de mama. Estos inhiben el crecimiento de células cancerosas y generan apoptosis en muy pocas células normales. En este artículo se estudia un tipo de ITC: los fenetil isotiocianato (PEITC), los cuales son súper potentes en la apoptosis y para prevenir caspasas.

Se examinaron los PEITC a nivel del estado estable de ER-66 y el crecimiento de ER1. En el cáncer de mama H3396 son células que se expresaron en el ER-66 Y HER2. Estas células

se trataron con PEITC en doce horas y se observó que hubo una reducción drástica de las células cancerosas H3396.

Por otro lado, Globocan en el 2012 indicó que casi 1,7 millones de mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de mama. Terapias que están actualmente disponibles solo son poco efectivas y a menudo causan efectos secundarios graves. Por lo tanto, una búsqueda de nuevos medicamentos y más efectivos contra el cáncer resulta importante aunado a las estrategias de tratamiento que ahora se consideran una prioridad.

Las verduras de la familia *Brassicaceae* son una rica fuente de glucosinolatos. Se hidrolizan enzimáticamente mediante una mirosinasa vegetal a isotiocianatos y otros productos. En ese sentido, los estudios *in vitro* e *in vivo* indican que estas propiedades están asociadas con la modulación de las actividades de enzimas de biotransformación de fase I y II del cáncer, inducción del paro del ciclo celular y la apoptosis de las células cancerosas de diferente origen.

En agosto de 2013 (Kim, S.H.) y colegas en *Dietary chemopreventive benzyl isothiocyanate inhibits breast cancer stem cells in vitro and in vivo*, sugiere que se ha encontrado una evidencia preclínica de los efectos que tienen los isotiocianatos en diversos tipos de cánceres. Uno de los tipos de isotiocianatos, en donde se es capaz de inhibir el cáncer inducido químicamente, el tumor inducido por oncogénesis y un tumor de humanos injertado en ratones, es el isotiocianato de bencilo (BITC). Este tipo de ITC resulta capaz de tener influencia en el metabolismo de la célula del cáncer y sus vías de señalización más importantes. En este artículo Kim y sus colegas demuestran que hay una inhibición de células madre en el cáncer de mama por parte de BITC y lo efectúan tanto *in vitro* como *in vivo*.

## CAPITULO II. MARCO REFERENCIAL

Seguidamente, se comentará acerca del cáncer, sus tipos, los tratamientos quimioterapéuticos, tanto farmacológicos como naturales, en donde se podrá observar los compuestos de las *Brassicacea* que ayudan al cáncer en su quimioprevención, sin tener que pasar por efectos secundarios tan duros y malos para el organismo:

### **Cáncer:**

El cáncer es una enfermedad que se encuentra localizada en alguna parte del cuerpo del paciente, el cual, con el paso del tiempo, se puede extender a otra parte del organismo y afectar a otro u otros órganos más.

Según Tirado y Castillo se define el cáncer como: *“Una patología localizada en un estrato biológico del paciente que en un momento dado se descontrola y se extiende por todo el organismo. Por tanto se puede detectar con marcadores biológicos, aislar y tratar”* (2011, p. 137).

Torre, Cobo, Rodríguez y Vicente definen el cáncer como: *“Grupo de enfermedades en las cuales el organismo produce un exceso de células malignas con rasgos típicos de comportamiento y crecimiento descontrolado”* (2005, p. 1).

Por otro lado, la Organización Mundial de la Salud (2019) indica que: *“El cáncer es un proceso de crecimiento y diseminación incontrolado de células. Puede aparecer prácticamente en cualquier lugar del cuerpo. El tumor suele invadir el tejido circundante y puede provocar metástasis en puntos distantes del organismo”*.

La célula de cáncer se puede dividir cuantas veces quiera y no recuerda que puede morir; por lo tanto, tales células pueden llegar a formar unas masas, las cuales llegan a destruir y sustituir a los tejidos normales del organismo, esto da paso a enfermedades linfáticas y hematológicas, así como a tumores sólidos. Según Torre, Cobo, Rodríguez y Vicente: *“No todos los tumores son malignos. Hay tumores que crecen a un ritmo lento, que no se diseminan ni infiltran los tejidos vecinos y se les considera “benignos””*. (2005, p. 2).

La mayoría de las personas que son diagnosticadas con cáncer tempranamente, viven por mucho más tiempo, comparadas con los pacientes que padecen algún cáncer avanzado, con el cual su supervivencia es mucho más corta.

Existen diversas localizaciones de cáncer, entre las cuales se pueden mencionar: cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de mama, entre muchos otros más. El comportamiento, el tratamiento y los pronósticos de los diferentes tipos de cánceres son muy diferentes, incluso en la fase evolutiva de un mismo tumor.

Una vez explicado el concepto de cáncer y mencionado sus diferentes tipos, este tema se centrará sobre un cáncer que afecta en su mayoría a mujeres, y, por lo tanto, se estudiarán sus diversos tratamientos en los cuales se enfocará este estudio: el cáncer de mama.

### **Cáncer de mama: Características y su definición**

De acuerdo con Roura: *“La incidencia del cáncer de mama supone entre un 20 y un 25% de cánceres en la mujer y menor de un 1 por ciento en el hombre”* (Roura. (2011). *Hablemos de cáncer de mama*. P. 4). Es muy posible que se pueda curar la enfermedad si se logra diagnosticar a tiempo. Conforme se sabe más de esta y salen más casos a la luz, científicos y profesionales en la salud realizan estudios para encontrar nuevos tratamientos, los cuales puedan curar o por lo menos detenerla y esta no siga avanzando.

El proceso de esta enfermedad oncológica consiste en que células normales glandulares de la mama se corrompen y se convierten en células glandulares en las cuales se sitúa un tumor. Este tumor maligno afecta tanto el órgano epitelial mamario (este es el que más se afecta, con un 99% de probabilidades), como también puede situarse en las estructuras conectivas de mama (este es sumamente raro). Otro factor importante es que el tumor se puede originar en forma directa en la mama o puede provenir de una afectación secundaria, la cual puede hacer metástasis de otro cáncer. De acuerdo con Roura: *“El interior de la mama se compone de una serie de glándulas mamarias de mayor y menor tamaño, conectadas entre sí por unos conductos finos que representan apariencia de ramilletes”* (2011, p. 6).

## Definición de mama

Se menciona que las mamas son dos órganos glandulares característicos de los mamíferos, y, la tarea principal que ejercen es la producción de la leche. Dichas glándulas están constituidas por tejido glandular y grasa. Esta propiedad es en donde básicamente se origina el cáncer de mama, los ácinos o células glandulares que están en donde se produce la leche, y los ductos o los conductos, los cuales son los encargados de llevar la leche desde donde se encuentran los ácinos hasta por donde sale la leche, el pezón.

Si se observa desde el punto de vista anatómico, según Pérez en su libro cáncer de mama: “[...] está situada sobre el músculo pectoral mayor, dividida en cuatro partes: supero-interno y externo, e ínfero-interno y externo”. En el centro se encuentra el pezón, el cual está situado dentro de un área oscura llamada aureola, debajo de esta área oscura se encuentran muchas fibras que producen leche, mediante diferentes estímulos. (2013, p. 10)

## Estadios del cáncer de mama

La mayoría de las personas que no son tratadas a tiempo, pasan por todas las etapas con las cuales cuenta un cáncer de mama, según Montalván, A. (2016, p. 12) estos son los cuatro estadios con los que cuenta el cáncer de mama:

- Estadio 0: las células cancerosas no presentan carácter invasivo y están localizadas únicamente en el interior de los conductos mamarios: el tumor es un cáncer *in situ*.
- Estadio 1: el cáncer se concreta en un nódulo (bulto) inferior a los 2 cm de diámetro y habitualmente no se extiende aún a otros tejidos fuera de la mama.
- Estadio 2: hay dos posibilidades: el tumor sigue siendo inferior a 2 cm, pero se extiende a los ganglios de la axila; el nódulo ha crecido sin sobrepasar los 5 cm, con un 50% de probabilidades de haberse extendido a los ganglios axilares.

- Estadio 3: también hay dos posibilidades: el nódulo no ha alcanzado aún los 5 cm, pero se ha extendido ya a las axilas: el tumor se extiende por los tejidos cercanos a la glándula mamaria.
- Estadio 4: las células cancerosas se han extendido a otros tejidos y órganos del cuerpo, proliferando también en alguno de ellos. Es lo que se conoce con el nombre de metástasis.

### Clasificación topográfica

El cáncer de mama afecta en mayor proporción a personas del sexo femenino, quienes se encuentren pasando los 25 años de edad y se puede dar su anticipación si hay otros factores de riesgo (aspectos que elevan el riesgo de contraer cáncer de mama). (Montalván, A. 2016, p. 14). Estos factores de riesgo incluyen:

- **Edad:** la incidencia edad/específica del cáncer de mama aumenta agudamente hasta la menopausia; luego, aunque mantiene su crecimiento, el porcentaje de incremento disminuye en forma aproximada en una sexta parte. Ello muestra el papel principal de la actividad ovárica en su etiología.
- **Consumo de alcohol:** es quizás el factor de riesgo dietético más importante. La ingesta moderada de alcohol aumenta las concentraciones endógenas de estrógenos, los cuales se relacionan con riesgo aumentado de esta neoplasia, incluso pequeñas cantidades de alcohol incrementan el riesgo de cáncer de mama.
- **Consumo de tabaco:** es uno de los principales factores oncogénicos, tanto por su certeza patogénica como por la extensión de su consumo. Los *Benzopirenos*, conocidos carcinogénicos en el humo del cigarrillo, dañan el ADN e incrementan el riesgo de cánceres de mama, vejiga, cuello uterino y pulmonar.
- **El sobrepeso o la obesidad:** después de la menopausia aumentan el riesgo de cáncer de seno. Antes de la menopausia, sus ovarios producen la mayor cantidad de estrógeno y el tejido adiposo produce una pequeña cantidad. Por otro lado, después de la menopausia (cuando los ovarios dejan de producir estrógeno), la mayor parte del estrógeno de una mujer proviene del tejido adiposo. Un exceso de tejido adiposo después de la menopausia puede aumentar su probabilidad de padecer cáncer de mama al aumentar los niveles de estrógeno. Además, las mujeres que tienen sobrepeso tienden a presentar niveles más

elevados de insulina en la sangre. Los niveles más elevados de insulina también se relacionan con algunos tipos de cánceres, esto incluye el cáncer de seno. La relación entre el peso y el riesgo de cáncer es compleja. Por ejemplo, el riesgo parece ser mayor en las mujeres que aumentan de peso en su vida adulta, pero es posible que no aumente en las mujeres que han tenido exceso de peso desde la infancia. Además, un exceso de grasa en el área de la cintura afecta el riesgo más que la misma cantidad de grasa en las caderas y los muslos.

- **Predisposición genética:** corresponden al 10% de los casos. Se analizan en personas con una historia familiar de cáncer de mama muy evidente.
- **Cáncer familiar:** comprende el 20% de los casos de cáncer de mama. En familiares de primer grado de cáncer de mama se observa un aumento global del riesgo de 1,5 veces. Al aumentar el número de familiares afectados y con cáncer de mama diagnosticado en la premenopausia, se eleva el riesgo. Los casos aislados en mujeres posmenopáusicas no significan riesgo hereditario.
- **Factores hormonales:** el desarrollo del cáncer de mama se relaciona con las hormonas reproductivas femeninas: menarquia precoz, nuliparidad, edad tardía en la primera gestación y menopausia tardía elevan el riesgo; en posmenopáusicas: la obesidad y el tratamiento hormonal sustitutivo.
- **Proliferaciones benignas de la mama:** la inmensa mayoría de las masas mamarias benignas se deben a enfermedad “fibroquística”, un término descriptivo de la presencia de pequeños quistes repletos de líquidos con hiperplasia epitelial y del tejido fibroso de grado leve. La hiperplasia ductal aumenta el riesgo en 1,5-2 veces; la atipia aductal o la hiperplasia lobular, 4-5 veces.
- **Factores ambientales:** aumentan el riesgo de cáncer de mama, la exposición a las radiaciones como supervivientes de bombardeos atómicos, personas que se someten a múltiples exámenes radiológicos.

Los síntomas incluyen:

- Fase inicial no cuenta con sintomatología (fase preclínica).
- Nódulo palpable, doloroso o no doloroso.

- Irregularidades en el contorno de la mama, falta de movilidad, retracción del pezón, o alteraciones en la piel como enrojecimiento.
- Secreción de líquido seroso o sanguinolento por el pezón.
- 

### **Tipos de cáncer de mama**

De acuerdo con Huicoche : *“Los carcinomas mamarios de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) se divide en no invasores (in situ), invasores y otros”*. (2009, p. 118).

Se mencionarán y describirán algunos tipos de cáncer de mama:

#### **In situ**

Este cáncer se refiere a situaciones transitorias, en donde células que son benignas, se convierten en malignas y esto ocurre antes de que estas células benignas dieran señales de que se convirtieron en lo contrario; pues solo se descubre cuando se realiza un examen histológico.

Estrictamente, de manera teórica, se indica que todos los cánceres de mama, pasan por esta etapa o por este tipo de cáncer, pero observándolo desde una perspectiva real, se considera que este cáncer está compuesto por dos variedades: el carcinoma lobular y el intraductal.

Aparte de lo anterior, se encuentran otras situaciones, las cuales se forman dentro de los ductos. Gracias a las exploraciones mamográficas y termográficas, así como a las biopsias se han ido encontrando con mayor frecuencia estos cánceres de mama localizados y ayudan a gran parte de la población a tener un temprano diagnóstico de este cáncer que es uno de los más difíciles de detectar y se puede volver peligroso si no se trata a tiempo.

#### **Cáncer Lobular (CLIS)**

Según Link (2018) sobre el cáncer de mama y la calidad de vida indica lo siguiente:

[...] el cáncer lobular supone el 15% de cánceres totales de mama, este proviene de la célula de la rama del conducto terminal, la cual en su estado normal, se encarga de secretar leche, cuando la mujer está en proceso de lactancia. Para que

sufra un cambio premaligno en estas células ocurre una división y se llena el hueco dentro de la rama, se dice que a un inicio se le puede llamar cáncer lobular *in situ*, por ser muy parecido al anterior. (p. 50)

Este tipo de cáncer tiene una particularidad: no presenta síntomas ni signos y solo puede ser descubierto mediante una biopsia. A diferencia de los *in situ*, solo unos pocos evolucionan para llegar a ser un cáncer progresivo, “solo del 30% a un 40% de mujeres con CLIS desarrollan un cáncer invasivo” (Link, 2018) cáncer de mama y calidad de vida (p. 50). Se comienza a formar penetrando en el tejido mamario normal, en donde no se forma ninguna masa, los cambios que sufre la mama son muy pocos y no se logra detectar físicamente hasta más avanzado, cuando el tamaño alcanza los 2 cm.

El cáncer lobular se diferencia del *in situ*, en cuanto no hay forma de extirparlo ni tampoco prevenir que se desarrolle; pues no es un precursor de un tumor maligno, solamente indica que el tejido de la mama está anuente a cambios malignos. Para tratar este tipo de cáncer hay que estarlos cuidando en forma constante; sin embargo, hay pacientes que prefieren la mastectomía preventiva antes que los medicamentos farmacológicos.

Las pacientes con este tipo de cáncer pueden optar por ser tratadas para que conserven la mama y esto se puede efectuar si la mama con el cáncer tiene márgenes quirúrgicos libres, pero lamentablemente no siempre se puede lograr esto; pues puede ser que requiera esta cirugía para así no comprometer a la paciente a un peligro mayor, también se puede practicar una mastectomía en la otra mama si así lo quiere, para prevenir un futuro cáncer en esa mama. Por eso, es importante informarles sobre estos procedimientos de prevención, para que las pacientes puedan escoger qué hacer.

## **Medular**

Es un tipo de cáncer de mama muy poco frecuente, el cual cuenta con una buena delimitación macroscópica, esto conlleva a que se pueda dar un mal diagnóstico, clasificándolo como un tumor benigno mediante una mamografía. Este tipo de cáncer cuenta con un mejor pronóstico que el cáncer lobulillar infiltrante. Se presenta como una masa mamaria, en donde su tamaño varía y puede ser de unos 5 cm, lo cual lo hace tener un aspecto benigno desde el punto de vista mamográfico.

Al observarlo en la mamografía se puede detectar una masa redondeada u oval. Pájaro en cáncer medular de mama manifiesta que: *“Los pacientes cuentan con una supervivencia con respecto a este cáncer entre el 69% -82,7% a los 5 años de tenerlo y un 68%-84% a los 10 años”*. (1992, p. 165)

## **Coloide**

Es conocido también como cáncer mucinoso de mama, *“[...] es una estirpe histológica muy poco frecuente, constituyendo menos del 7% de todos los tumores malignos de la mama”*, según indica Sánchez (1999, p. 3) en Carcinoma coloide de mama, nuestra experiencia. Este cáncer cuenta con un alto grado de diferenciación celular, secreta mucinosa, la cual está compuesta de mucopolisacaridos neutros o sulfatados, estos mucopolisacaridos llegan a forma lagos mucosos que contienen células tumorales que están desprendidas. Gracias a esta característica se logra diferenciar dos subtipos: el mucinoso puro, en donde las células tumorales se hallan rodeadas por una mucina extracelular y el mucinoso mixto, a diferencia del anterior, presenta áreas no rodeadas de mucina.

Desde el punto de vista clínico, este tipo de cáncer tiene un pronóstico muy positivo, comparado con los demás tipos de cánceres de mama, cuenta con una evolución lenta y metástasis en regiones con poca frecuencia. Se logra ver que el carcinoma mucinoso puro, no logra afectar la expectativa de vida de los pacientes. De tal manera, logra afectar con mayor fuerza a mujeres en edades postmenopáusicas.

De acuerdo con el subtipo mucinoso puro de este cáncer, se clasifica en dos subgrupos: el A y B. En ese sentido, el A contiene una cantidad mayor de mucina extracelular, muy poca

celularidad del tumor y mucina intracelular, como también gránulos no argirófilos. Por otra parte, el B cuenta con mayor cantidad de células y estas se agrupan, lo cual se logra observar como células en forma de anillo en sello. El subgrupo B tiene mayor potencial a una metástasis que el A, porque tiene escasez de gránulos.

Existen estudios que muestran un pronóstico muy favorable en favor del carcinoma puro, comparándolo con el mucinoso mixto y el ductal infiltrante, esto puede deberse a que existen propiedades biológicas adecuadas, las cuales no están vinculadas con las principales de la variedad pura, porque la diferenciación celular es mucho mayor y menor metástasis regionales.

Este tipo de cáncer demuestra que el cáncer puro tiene una mayor supervivencia que los demás cánceres por lo dicho en el párrafo anterior y esto sin que se afecte la supervivencia conforme se ofrece el seguimiento.

### **Inflamatorio**

Se halla entre los cánceres poco frecuentes, pero muy agresivo. Se puede distinguir de los otros cánceres de otros tumores mamarios gracias a su manifestación clínica, la cual cuenta con un mal pronóstico. Este tipo de cáncer ataca a mujeres a una edad temprana y según estudios es el cáncer de mama más maligno de todos, *“si bien solo representa del 2% al 5% es responsable del 8% al 10% de las muertes relacionadas con el cáncer de mama”*. (Villafuerte, 2016, p. 150)

En 1814 lo descubrieron como un tumor de la mama, en donde se logra visualizar en la piel un color púrpura y un dolor muy fuerte. Es sumamente difícil de diagnosticar; pues este tumor es muy poco frecuente, cuenta con pocos estudios y los hallazgos en clínicas y hospitales son escasos. Para identificar si se tiene esta enfermedad, existen tres hallazgos: síntomas de mastitis para mujeres que no están dando de mamar, se cuenta con adenopatías palpables e historia previa del cáncer de mama.

También se ha notado una mejora en el diagnóstico de este cáncer y esto se debe a ultrasonidos, resonancia magnética, mastografías, entre otros elementos que ayudan a observar el estadio de esta enfermedad; pues al poder saber el diagnóstico, se logra empezar a tratarlo con diversos tratamientos y métodos.

A continuación se mencionaran algunos marcadores tumorales que pueden encontrarse en el cáncer de mama (Sánchez, R.Echneider,E.Martinez,G.Fonfach,C.(2008)):

- **El CEA (antígeno carcinoembrionario) y el CA 15-3:** son de utilidad sólo para controlar la respuesta al tratamiento y monitorizar recidivas, para lo cual se miden antes y después de la terapia (operación o quimioterapia). Los receptores hormonales, son un tipo de marcadores tumorales cuya expresión en el tumor nos permite clarificar el pronóstico de la neoplasia, los cuales son determinados a través de análisis inmunohistoquímicos (AC.monoclonales).
- **EGFR (Receptor tirosin kinasa de transmembrana):** Cuya frecuencia de positividad varía entre un 14% a 91%, está relacionado inversamente con el estado de los receptores de estrógeno y progesterona, por lo que aquellos tumores que son EGFR positivos tienen una respuesta disminuida a la terapia hormonal con tamoxifeno y por ende una menor sobrevida libre de enfermedad.
- **Catepsina D:** Es una proteasa lisosomal que es sobreexpresada por algunos tumores de mama, cuyo precursor proteico (pro-catepsina D) tiene actividad mitogénica y en un ambiente ácido ocasiona proteolisis de membranas basales, por lo que se ha postulado que favorecería la invasión y el desarrollo de metástasis.
- **HER 2 (factor de crecimiento epidérmico humano-2):** son genes comprometidos con el crecimiento y la proliferación celular. El producto de estos genes es un receptor glicoproteico de transmembrana, estructuralmente similar a EGFR, cuyas formas mutadas promueven la transformación neoplásica de las células, transmitiendo señales de crecimiento desde la membrana al núcleo aumentando la división celular<sup>36-39</sup>. Un 25-30% de todos los cánceres de mama sobreexpresan HER 2, éstos tienen mal pronóstico, mayor riesgo de recurrencia, mayor crecimiento y producen metástasis con mayor rapidez.

El cáncer de mama según Castilla, E.Money,E.Hubbe,M.Vidal,C.Molina,E.(2008) también :

Se divide en dos grupos basados en la presencia de expresión genética del RE, el cual se ha observado

como el mayor factor discriminador del subtipo molecular. Este perfil de expresión genética reveló tres subtipos RE+: el luminal A, el B y el C, aunque la estabilidad de este último subgrupo aún no está clara. El RE- comprende al HER2, al tipo basal y al tipo normal; este último subgrupo podría representar solamente una extensión del perfil de expresión entre el HER2 y el tipo basal. p.88.

Es importante si una nueva sustancia brinda mayor información comparándolos con los ya establecidos, se ha sugerido una caracterización y clasificación del cáncer de mama por inmunohistoquímica, esto para poder analizar patrones de expresión proteica. En esta lista se han numerado 5 marcadores inmunohistoquímicos (RE, RP, HER2neu, HER1 y citoqueratina 5/6), esto se creó con el fin de que en países con cáncer de mama con mucho índice de pobreza, sea más factible en factores económicos, fácil y reproducible.

Según Castilla,E.Money,E.Hubbe,M.Vidal,C.Molina,E.(2008).se encuentran dos subtipos:

- **Tumores receptor estrogénico positivos:** Expresan receptores hormonales y tienen un patrón que concuerda con el componente epitelial luminal de la glándula mamaria. Expresan citoqueratinas luminales 8/18, RE y genes asociados con su activación, como LIV1 y CCND1. Menos de 20 % de los tumores luminales tienen mutación en el p53 y frecuentemente son de grado 1. Existen dos subtipos: luminal A y B. El luminal A tiene alta expresión de genes relacionados con el RE y baja expresión de genes relacionados con la proliferación celular comparado con el luminal B. El subtipo luminal A demostró, además, alta expresión de genes RE. **Características clínicas.** El subtipo luminal A es el más frecuente y corresponde a 67 % de los tumores. Los tumores luminal B tienden a ser de más alto grado. Se encontraron una diferencia en la presentación de los subtipos moleculares; demostraron que el subtipo basal fue el más frecuente en mujeres afroamericanas (33.9 % contra 21.2 %,  $p = 0.0003$ ) y en premenopáusicas (30.3 % contra 21.9 %,  $p = 0.02$ ). Sugieren que esta proporción tan baja del tipo luminal sumada a elevada prevalencia del subtipo basal, contribuyen al pobre pronóstico que experimentan

estas mujeres. Respuesta al tratamiento. Los subtipos luminales son de buen pronóstico, sin embargo, el luminal B tiene peor pronóstico que el A. Esto se debe a la variación en la respuesta al tratamiento. Estos subtipos son tratados con hormonoterapia. Varios estudios han reportado que los tumores RE+ responden poco a la quimioterapia convencional. Se ha demostrado que los pacientes con tumores RE- tienen más respuestas patológicas completas a la quimioterapia neoadyuvante que los RE+. Los tumores luminales tienen 6 % de respuesta patológica completa a quimioterapia preoperatoria basada en paclitaxel seguida de 5-fluoracilo, doxorubicina y ciclofosfamida, contrario a 45 % de respuesta patológica completa en los subtipos basal y HER2.

- **Tumores receptor estrogénico negativo:** Se identificó por microarreglos de un subtipo HER2 de cáncer de mama, confirmó que los tumores con sobreexpresión de HER2 han sido sistemáticamente distintos. El HER2 designado por microarreglos no debe ser confundido con los tumores HER2+ por inmunohistoquímica o por hibridación in situ por fluorescencia, ya que de estos últimos no todos muestran cambios en la expresión del ARN para definir el grupo. El subtipo HER2 por microarreglos se refiere a un gran grupo de tumores RE- (baja expresión de RE y genes relacionados) identificados por expresión genética. La mayoría de tumores que son HER2+ por inmunohistoquímica o hibridación in situ por fluorescencia, pueden caer dentro del subtipo HER2 por microarreglos. Sin embargo, existen otros tumores HER2+ por inmunohistoquímica o hibridación in situ por fluorescencia y que también pueden expresar los receptores hormonales, y muchos de ellos pertenecen a los subtipos luminales. Los tumores subtipo HER2 se caracterizan por la sobreexpresión de otros genes dentro del amplicon ERBB2, tal como GRB7. Similar a los tumores subtipo basal, los subtipos HER2 tienen alta proporción de mutaciones en el p53 (40 a 80 %) y usualmente son de grado 3 ( $p = 0.0002$ ). **Características clínicas:** No se ha demostrado asociación entre el subtipo HER2 con la edad o la raza, ni con algún otro factor de riesgo. Un análisis del estudio de salud de las enfermeras mostró que los factores de riesgo hormonales no predicen cánceres RE-. Esto implicaría investigar en grandes estudios epidemiológicos la identificación de los factores de

riesgo tradicionales por subtipo específico. Aunque los subtipos HER2 y basal se agrupan dentro de la categoría de RE-, se demostraron diferencias clínicas entre ellos. **Respuesta al tratamiento:** La sobreexpresión de HER2 en las células tumorales implica un pobre pronóstico. También muestra la más alta sensibilidad a quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas y taxanos, encontrando respuesta patológica completa significativamente más alta que los luminales (45 % versus 6 %;  $p < 0.001$ ).<sup>30</sup> Los genes asociados con la respuesta patológica completa fueron diferentes entre los subtipos basal y HER2, lo que sugiere que los mecanismos de sensibilidad a la quimioterapia pueden variar. La posibilidad que diferentes firmas predictivas se desarrollen en los diferentes subtipos moleculares del cáncer de mama justifica investigaciones más detalladas al respecto. Como con el subtipo basal, el pobre pronóstico del HER2 se origina en su alto riesgo de recaída temprana. Los subtipos basal y HER2, que representan la mayoría de los cánceres RE-, se beneficiarán más con los avances en la quimioterapia. A diferencia del subtipo basal, el HER2 tiene agentes blancos moleculares: el anticuerpo monoclonal antiHER2, trastuzumab.

También se ha visto que se ha mejorado el diagnóstico de este cáncer y esto se debe a ultrasonidos, resonancia magnética, mastografías entre otros elementos que nos ayudan a observar el estadio de esta enfermedad. Que al poder saber el diagnóstico, podemos empezar a tratarlo y para esto existen diversos tratamientos y métodos para tratar el cáncer de mama.

### **Tratamiento Oncológico**

Según Torre, P., et al. (2008, p.14): “El tratamiento de las enfermedades oncohematológicas se basa principalmente en la administración de fármacos antineoplásicos o quimioterapia, radioterapia y cirugía, independiente o combinadas entre ellas en función de la tipología y estado de evolución de la enfermedad”.

Aparte de todos estos tratamientos indicados en la cita anterior, a los pacientes también se les tiene que dar terapia de soporte; pues puede haber efectos adversos tóxicos que se deban controlar.

Para cuando ya la enfermedad está muy avanzada o el tratamiento oncohematológico sea muy agresivo, se le recomienda al paciente un trasplante de médula, esto para que aumente sus probabilidades de sobrevivir.

Las quimioterapias son de las opciones que más ponen en práctica los especialistas oncológicos, ya que es una de las maneras agresivas pero certeras de llegar hasta las células malignas del cáncer y poder destruirlas.

## **Cirugías**

Según Ballesteros,D.Corona,D.Flores, L.Gonzáles, E.Haro, L.Palomino,A.(1998)“La mayoría de los pacientes con cáncer de mama se someten a cirugía a fin de extirpar el cáncer de la mama”. En algunas ocasiones se extirpan los ganglios linfáticos localizados de abajo del brazo para así poder observar si contienen células cancerosas. La operación para la extirpación del cáncer, pero no de la mama según (Ballesteros.D, et (1998)) consiste en:

- **Lumpectomía:** Cirugía para extirpar el tumor (masa) y una pequeña cantidad de tejido normal alrededor de este.
- **Mastectomía Parcial:** Cirugía para extirpar la parte de la mama que tiene cáncer y algo del tejido normal que la rodea. También se puede extirpar el revestimiento de los músculos pectorales debajo del cáncer. Este procedimiento también se llama mastectomía segmentaria.

A las pacientes tratadas con cirugía para conservar la mama, también se les puede extirpar algunos de ganglios linfáticos debajo del brazo para someterlos a una biopsia. Este procedimiento se llama disección de ganglios linfáticos. Se puede realizar al mismo tiempo o después de la cirugía para conservar la mama. La disección de ganglios linfáticos se realiza a través de una incisión separada.

- **Mastectomía total:** cirugía para extirpar la mama con cáncer. Este procedimiento también se llama mastectomía simple. Se pueden extraer algunos de los ganglios linfáticos de abajo del brazo para someterlos a una biopsia en el mismo momento de la cirugía o después de esta. Esto se realiza a través de una incisión separada.

- **Mastectomía radical modificada:** cirugía para extirpar toda la mama que contiene cáncer, muchos de los ganglios linfáticos de abajo del brazo, el revestimiento de los músculos pectorales y, a veces, parte de los músculos de la pared torácica.

Hay veces que se puede administrar quimioterapia antes de la cirugía para extirpar el tumor. Cuando la quimioterapia se administra antes de la cirugía, reducirá el tamaño del tumor y la cantidad de tejido que es necesario extirpar durante la cirugía. El tratamiento administrado antes de la cirugía se llama terapia neoadyuvante.

Incluso si el médico extirpa todo el cáncer que se puede ver en el momento de la cirugía, algunas pacientes pueden recibir radioterapia, quimioterapia o terapia con hormonas después de la cirugía para destruir cualquier célula cancerosa que haya quedado. El tratamiento administrado después de la cirugía para disminuir el riesgo de que el cáncer vuelva se llama terapia adyuvante.

## **Radioterapia**

En este tratamiento se utilizan rayos x de alta energía, entre otros tipos de radiación para poder eliminar las células malignas o bien impedir su crecimiento. Hay dos tipos de radioterapia (Ballesteros,D. et (1998)):

- **La radioterapia externa:** usan una máquina fuera del cuerpo que envía radiación al área donde se encuentra el cáncer.
- **La radioterapia interna:** usan una sustancia radiactiva sellada en agujas, semillas, alambres o catéteres que se colocan directamente dentro del tumor o cerca de este. La forma en que se administra la radioterapia depende del tipo y el estadio del cáncer que se está tratando.

## **Definición de quimioterapia**

Son fármacos utilizados para el tratamiento de padecimientos contra el cáncer y su tarea radica en tratar de impedir la replicación de las células malignas. Según Guillén (2017, p. 1) en su obra *Qué es, cómo funciona y tipo de quimioterapia*: “Durante las décadas de 1960 y 1970 se tendía a identificar todo tratamiento médico del cáncer con quimioterapia”, como un

identificador del cáncer, el tratamiento solo se delimitaba a cánceres con las células sensibles a hormonas como lo son el cáncer de próstata y el de mama.

En la clasificación de los fármacos antineoplásicos los de inmunoterapia ocupa un lugar privilegiado; pues gracias a esto se originaron anticuerpos monoclonales. Sin embargo, la quimioterapia en un inicio no fue creada para el tratamiento del cáncer, este se utilizaba como un arma de la milicia llamado gas mostaza en la primera guerra mundial.

Se encuentran más de 50 medicamentos de este tipo (antineoplásicos) y estos medicamentos funcionan tanto solos como combinados. Y, su labor radica en la localización del tumor, su tipo, como se encuentre el paciente, entre otros elementos. Estudios antiguos revelan que la palabra quimioterapia proviene de *Erlich*, el cual le puso ese nombre porque ideó atacar las moléculas malignas con las moléculas de una estructura conocida, pero eso sí, que esas moléculas no atacaran las moléculas sanas, solo las malignas.

Como se detalló anteriormente, la quimioterapia se utilizó primero como un gas mostaza en la guerra, gracias a eso se pudo observar que en los militares quienes tuvieron contacto con este gas, su conteo de glóbulos blancos eran más bajos, por lo cual por esa característica en ese entonces lo que se sacó fue una deducción, en donde se indicaba que como bajó los glóbulos blancos de los militares de la guerra, este gas podría servir para matar células.

El primer fármaco aprobado para la quimioterapia fue la mostaza nitrogenada, que mostró una reversión tumoral en el linfoma de Hodking y fue aprobado por *FOOD and DRUG Administration* (FDA), en los Estados Unidos.

Se pueden efectuar combinaciones farmacológicas para curar los cánceres avanzados, también se combina con un tratamiento multimodal con la radioterapia y la cirugía. A pesar de todo, se halla muy limitada en temas de especificidad y debido a esto se afectan otras tejidos normales y células del organismo, más si estos se encuentran en división activa. Por lo tanto, se define que la quimioterapia es la utilización de varios medicamentos para interferir con el ciclo celular, lo cual provoca la destrucción de las células malignas.

Pero existen casos en donde la eficacia de estos medicamentos se ven afectados en la curación de los cánceres que están en etapas avanzadas, estos cuentan con alguna resistencia a la

quimioterapia y las resistencias son nuevas o adquiridas; por lo tanto, se siguen haciendo estudios para que esto se mejore y pueda utilizarse en esos tipos de cánceres.

La función de la quimioterapia se basa en actuar localmente en todo el cuerpo del ser humano, en donde se distribuye en la sangre, y, así eliminar esas células que son malignas. De acuerdo con estudios se han logrado encontrar los mecanismos por los cuales la quimioterapia llega a matar las células y también los genes que provocan resistencia, estos estudios se efectúan mediante análisis del ADN en las células enfermas y células sanas. Por otra parte, se ha visto que gracias a sus avances la ciencia y la tecnología pueden encontrar la quimio sensibilidad de cualquier fármaco.

Cuando actúa la quimioterapia, surgen fundamentos que son relativamente básicos, entre los cuales se encuentran: que tras la cirugía o medicación con la radioterapia hay células residuales que en un tumor, el cual es localizado y pueden causar una recurrencia incurable, esto serviría mucho en un tratamiento adyuvante. De acuerdo con una cinética logarítmica se logró comprobar que la medicación con la quimioterapia, puede matar las células malignas en cultivo, lo cual significa que, con una determinada dosis se mata un conjunto de células; por lo tanto, es una relación dosis-respuesta, cabe saber también que con un solo ciclo de quimioterapia no se logra curar a los pacientes, para eso se deben efectuar varios ciclos y así tener más posibilidades de curación, claro que esto también cuenta con limitaciones como la heterogeneidad del tumor que causa que cada tipo de cáncer sea diferente en sensibilidad y la resistencia a los fármacos que se necesitan.

Otro fundamento es la relación de inversabilidad que existe entre la probabilidad de curarse y la cantidad de células que se encuentra en el momento de dar inicio con la quimioterapia. También, como otro fundamento, se describe que hay células en reposo cinético que cuentan con resistencia, en comparación con células que están en la división celular.

Se debe considerar la relación con la cinética celular y la citotoxicidad, en donde puede pasar que se dañen los tejidos sanos, por culpa de la quimioterapia. Esto ocurre que los tejidos con mayor recambio celular, como la mucosa digestiva y médula ósea tienen un resultado negativo. Se ha visto tumores que, por su sensibilidad a la quimioterapia, se clasifican en grupos y son los grupos tan sensibles a estos fármacos que se logra más de un 50% de efectividad, y,

estos tumores se encuentran particularmente en la mama, la próstata, el ovario, entre otros. Aparte de los quimio sensibles, hay quimio curables, en donde se dice que se pueden curar con la quimioterapia y un ejemplo de ellos se encuentra el linfoma de Hodking, no Hodking, el de testículos.

Por otra parte, también se encuentran los que son quimio resistentes, aquí menos de la mitad de los tumores no se curan o consiguen una respuesta positiva, entre ellos se encuentran el melanoma de riñón, etc. Para estos últimos, es mejor utilizar otro tipo de tratamiento; ya que con la quimioterapia no se logrará la eficacia adecuada.

La quimioterapia es una manera de curar o por lo menos prevenir algunos cánceres, en forma de mezcla o un medicamento solo, de acuerdo con el tipo de cáncer y el tipo de medicamento; pues en algunos cánceres no funciona y en otros funciona a más del 50%. Por eso, se encuentran varios tipos de quimioterapias para cada cáncer si lo requiere.

### **Tipos de quimioterapia**

Como se mencionó anteriormente, la quimioterapia es una serie de medicamentos que en conjunto o solos ayudan a interceptar las células malignas tumorales del cuerpo. Estos medicamentos se dividen en varios tipos, como las que se indicarán a continuación:

#### **Según la finalidad de la administración**

Entre ellos se hallan:

##### **Quimioterapia adyuvante**

También llamada postoperatoria, están indicados en cánceres de mama invasivos (CMI), los cuales tengan un alto riesgo de recidiva, este tipo funciona más con poliquimioterapia que con monoterapia. Se encontró un estudio en donde se realizó una meta análisis, en el cual se realza el beneficio de esta quimioterapia en el cáncer invasivo. En este se incluyeron 194 ensayos aleatorios, en donde se dio un seguimiento de diez a quince años, y, engloban diversos estudios, los cuales demuestran que con tratamiento de quimioterapia adyuvante de seis meses, basándose con esquemas de antraciclinas, se logra reducir el riesgo de muerte por la CMI en un 38%, en pacientes femeninas menores de 50 años.

Según Khosravi (2008, párr. 9) en Tratamiento adyuvante en el cáncer de mama operable, se indica que se *“Reduce el riesgo anual de muerte por CMI en 38% en las mujeres menores de 50 años, y en casi 20% en mujeres con edades comprendidas entre los 50 y 69 en un 20%”*. Además de esto se comprobó que, con este esquema de antraciclinas, se logra disminuir la posibilidad de recidiva.

### **Quimioterapia de Inducción (neoadyuvante)**

Es una quimioterapia que se aplica antes de un tratamiento local. Por definición, según Raspall (2001, p. 180) en Cirugía Maxilofacial *“[...] la quimioterapia de inducción sería la quimioterapia con tratamiento inicial previo a la cirugía definitiva o radioterapia definitiva en pacientes con tumor potencialmente curable”*. Esta quimioterapia cuenta con una serie de objetivos los cuales son: tratar de eliminar la micro metástasis y tener un aumento del control local en la región, para que se pueda efectuar una reducción del tratamiento local. A la quimioterapia de inducción se le hicieron estudios prospectivos randomizados para comparar tratamientos estándares y sin la quimio neoadyuvante.

La quimioterapia de inducción cuenta con ventajas y desventajas, entre las ventajas se hallan: poder identificar a los pacientes que reaccionan muy bien a esta quimioterapia, pero estos deben ser tratados con cirugía o la radioterapia, en las metástasis que son ocultas procura que el tratamiento en sangre sea rápido, reduce el tamaño del tumor antes de una cirugía. Entre las desventajas se encuentran: se puede dar un retraso del tratamiento local en la región, esto da lugar a que el tumor pueda crecer y si esto sucede, surge un atraso en la cirugía o la radioterapia, se da una selección de células con tumores que son resistentes a citotóxicos, entre otros aspectos.

### **Radioquimioterapia concomitante**

Según indica Suárez (2007, p. 118) en Tratado de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello la *“Radioquimioterapia concomitante supone la administración simultánea de radioterapia y quimioterapia”*, se emplea la QT que es un derivado del platino, el cual actúa como una sustancia radiosensibilizadora. Se han efectuado varios estudios basados en metaanálisis y estudios aleatorios, donde se describe que la unión de la radioterapia con la quimioterapia ofrece un aumento de la supervivencia, además de que hay un periodo en donde se está libre de la enfermedad y se garantiza un control local.

## **Quimioterapia paliativa**

Palma (2010, p. 229) en Medicina paliativa y cuidados continuos indica que *“La quimioterapia relativa es en pacientes moribundos o con expectativas de vida inferiores a seis meses”*. En ese sentido, pacientes con cánceres muy avanzados o con pocas expectativas de vida están dispuestos a recibir los tratamientos más agresivos y tóxicos, aunque estos solo le puedan ofrecer un pequeño beneficio.

Por otro lado, otro tipo de pacientes que no han recibido aún tratamiento, esta quimioterapia en pocas dosis, permite controlar un poco la enfermedad que no ha sido tratada y los familiares en conjunto con las enfermeras y doctores busquen un tratamiento que se ajuste al diagnóstico.

Para iniciar una quimioterapia paliativa, primero el paciente la tiene que querer y saber que se le puede mejorar la calidad de vida y, aparte de esto, los síntomas pueden disminuir; sin embargo, dependerá de cómo responda al tratamiento su enfermedad y su cuerpo.

## **Según el modo de administración**

Entre ellos se encuentran:

### **Monoterapia**

Se basa solamente en un fármaco, el cual se administra solo, sin combinaciones con otros medicamentos.

### **Poliquimioterapia**

Según Caosolo (2014) en Quimioterapia de las enfermedades neoplásicas menciona que *“Es la asociación de varios agentes mononeoplásicos que actúan con diferentes mecanismos de acción, sinérgicamente”*, esta asociación ayuda a disminuir individualmente la dosis de cada fármaco, pero aumenta la potencia de los fármacos en conjunto. Esto dependerá de los fármacos que se asocien, el tiempo y la dosis de administración.

## Según la vía de administración

La quimioterapia se administra por diferentes vías, entre las que se suministran: oral, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intravesical, intratecal, intraperitoneal y tópica. En Quimioterapia, guías para pacientes según Cano menciona que: *“Para administrar el tratamiento por vía intravenosa puede utilizarse una vena del brazo, o bien recurrir a un catéter conectado a una vena más cercana al corazón”* (p. 4). Cuando se administra por esta vía la duración de los ciclos son variados: horas o minutos. La administración de los medicamentos será de acuerdo con el tipo de paciente, de cuán avanzada esté la enfermedad y de cómo se encuentre en ese momento.

Hay tratamientos de mama según en la fase en la que se encuentren, por lo que (Ballesteros, D. et (1998)) indica :

Para los cánceres de seno invasivos en etapa más temprana, si el tumor es lo suficientemente pequeño, la cirugía con conservación del seno a menudo es apropiada, aunque la mastectomía también es una opción. Si por el contrario, el tumor es muy grande, se necesitará una mastectomía, a menos que la quimioterapia (neoadyuvante) administrada antes de la cirugía pueda reducir bastante el tamaño del tumor para permitir una cirugía con conservación del seno.

Sin importar el caso, se tiene que analizar uno o más ganglios linfáticos, para poder determinar si cuentan con cáncer.

**Fase I:** Son cánceres pequeños, que no sean ido hacia los ganglios linfáticos o solo se ha propagado una muy pequeña parte. Estos tipos de cáncer pueden ser tratados con la cirugía para la conservación de la mama, también los ganglios axilares necesitan ser estudiados con una biopsia.

Si el tumor es de menos de 1cm de ancho, no se recomienda la quimioterapia adyuvante, pero si el tumor es de un cáncer HER2 positivo, sí.

**Fase II:** Son cánceres más grandes y estos si son propagados a cánceres adyacentes. Son tratados con cirugía que se con conservación de la mama o mastectomía. En ella las mujeres que ya se

hayan sometido a una cirugía o que ya hayan tenido tumores grandes de más de 5cm o con células de cáncer encontradas en sus ganglios, son tratadas con radioterapia después de realizada la cirugía. Cuando se tenga que administrar quimioterapia se debe retrasar la radioterapia.

El tratamiento sistémico se recomienda en mujeres con cáncer de mama en la segunda fase. La quimioterapia se puede administrar antes (neoadyuvante) o después (adyuvante) de la cirugía, si el cáncer es HER2 positivo se recomienda administrar quimioterapia que sea dirigido a ese gen.

Los tratamientos neoadyuvante son una buena opción para aquellas mujeres con tumores grandes, porque pueden reducir el tamaño del tumor antes de la cirugía, lo suficiente como para permitir que la cirugía con conservación de la mama sea una opción. Sin embargo, esto no mejora la supervivencia más que administrar los medicamentos después de la cirugía.

### ***Brassicaceae***

En la actualidad se han realizado diversos estudios, en donde la comunidad científica afirma que ciertos alimentos o compuestos bioactivos que se hallan en algunos alimentos, ayudan a la prevención de varios tumores, incluso después del diagnóstico. Por lo tanto, cabe mencionar que *“algunos componentes de la dieta, podrían emplearse como adyuvantes a tratamientos antineoplásicos con el objetivo de aumentar supervivencia de los pacientes”* (p. 2).

El cáncer de mama se ha convertido en uno de los cánceres con más del 50% de probabilidad de cura, pero eso no disminuye un deterioro en la salud y con ello el riesgo cardiovascular, también se le asocia a problemas con los tratamientos farmacológicos, entre los cuales cabe citar linfedema, que lo asocian a la radioterapia y la cirugía, por consiguiente se trata de encontrar en la literatura alimentos o compuestos que mejoren la calidad de vida de estos pacientes

### **Definición de *Brassicacea***

Son una familia de plantas la cual contiene varias verduras que son de mucha importancia agrícola, la mayoría de estas verduras son de origen comestibles, por ejemplo: brócoli, coliflor, col de brusela, repollo, col, mostaza, entre muchos otros más. En general, las cultivan por sus

características comestibles, los tipos de aceites que contienen y pueden ser extraídos, sus tallos carnosos, entre muchas otras características.

Se habla de uno de sus componentes químicos principales: los glucosinolatos, están presentes en todos los miembros de esta familia.

Estas sustancias y sus productos de degradación han sido de mucho interés en seres humanos y animales; pues los estudios epidemiológicos han arrojado que ingerir estas plantas producen efectos preventivos, como la inducción del daño celular, en diferentes agentes carcinogénicos. Se ha estudiado que compuestos como aminas heterocíclicas, hidrocarburos aromáticos policíclicos entre otros, en conjunto con agentes de cáncer que se encuentran en el medio ambiente o son ingeridos, pueden ser factor para dañar el ADN.

Si los carcinógenos están metabólicamente activos y llegan hasta el ADN, lo dañan y dan paso a mutaciones o pueden generar un crecimiento descontrolado en células. Enzimas de fase 1 y fase 2 están en los procesos metabólicos de compuestos xenobióticos, con un potencial de mutación o de cáncer. En ese sentido *“Enzimas como la isoenzima 1A2 del citocromo P 450 de la fase 1, se encarga de catalizar la bioactivación in vitro de los carcinógenos, esto lo hace principalmente en hidrocarburos aromáticos policíclicos y aminas aromáticas”* (Vistisen y Col. 1992; Nugon-Budon y Rabot, 1994). Cuando se inhibió la actividad de esta enzima, tuvo el resultado de la inhibición del desarrollo de los tumores en estudios animales.

Por otra parte, en la fase 2, enzimas como glutatión S-transferasa y UDP-glucuronil transferasa, son los principales culpables de las reacciones de conjugación que conducen a dextosificar el organismo de un ser humano. Por medio de una enzima llamada mirosina (B-tioglicosidasa glucosidrolasa) son metabolizados los glucosinolatos, estos se liberan por medio de la masticación, tras interactuar con el glucosinolato, van dando lugar a la formación de isotiocianatos e índoles.

En diferentes estudios, estas dos sustancias han demostrado que son capaces de efectuar una modulación de la actividad enzimática de agentes xenobióticos. Es así como los isotiocianatos, pueden llegar a afectar las enzimas de la fase 1, pero como logro principal las enzimas de la fase 2. Por otra parte, los índoles afectan por igual manera a enzimas de fase 1 como de fase 2.

## **Familia de las *Brassicaceae***

También se les denomina crucíferas y pertenecen a la familia más longeva de flor (*angiospermas*). En plantas tóxicas de importancia en salud y producción animal en Colombia según Díaz (2010, p. 88) menciona que “*La familia Brassicaceae comprende más de 330 géneros y cerca de 3700 especies*”. A este grupo pertenecen plantas que utilizan muy regularmente los animales y humanos, entre los que se encuentra: el repollo, el rábano, la coliflor, el brócoli y muchas otras más.

## **Componentes comunes de las *Brassicaceae***

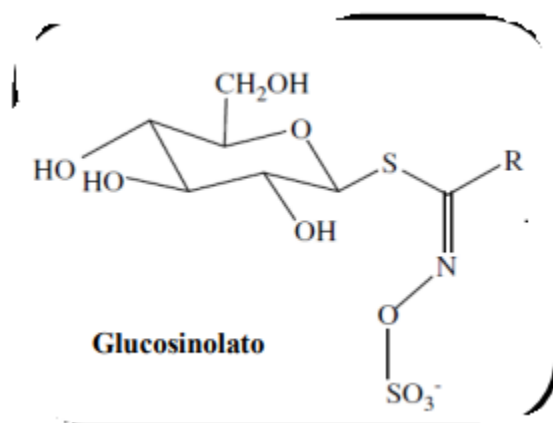
Cuentan con metabolitos secundarios entre los que se hallan: fenoles, fitoalexinas, glucosinolatos, de los cuales se obtienen los isotiocianatos. Estas sustancias provienen de plantas, y, para obtenerlos y se almacenen correctamente, se deben tener en cuenta muchos factores.

## **Glucosinolatos**

Los glucosinolatos son metabolitos secundarios, los cuales provienen derivados de aminoácidos. Son sumamente importantes para las plantas que los contienen; pues actúan como defensa contra diversos patógenos, herbívoros, en la figura 1 se puede observar la estructura química del glucosinolato. Son inducidos por algunos factores (Vargas, C., et al., 2013):

- Heridas o ataques de patógenos
- Insectos o herbívoros
- Reguladores de crecimiento
- El estrés salino
- Diversos factores ambientales
- La densidad del cultivo
- Algunas moléculas de señalización de la planta.
- Tratamiento con ácido salicílico, ácido jasmónico y metil jasmonato.

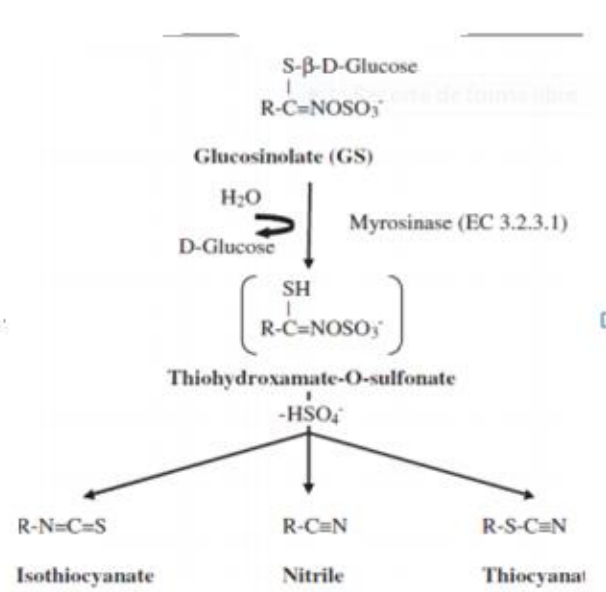
### Ilustración 1 Estructura química del Glucosinolato



**Fuente: Filipa,S.Cabrita.C. (2014)**

Según Filipa y Cabrita (2014, p. 15) indican que: “*Los glucosinolatos por si solos no son reactivos, tienen que ser convertidos en isotiocianatos para ser biológicamente activos*”. Los isotiocianatos se vuelven activos por parte de una enzima llamada mirosinasa, presente en la propia flora intestinal del ser humano, o bien, la trae consigo la planta. Esto ocurre cuando el tejido vegetal sufre un daño o se rompe, cuando sucede esto la enzima mirosinasa entra en contacto con glucosinolatos y a partir de esta reacción se forman los isotiocianatos.

## Ilustración 2 Hidrolisis de glucosinolatos



Fuente: Hernández, 2016, p.6.

Como se observa en la figura 2, la conversión de los glucosinolatos a isotiocianatos sucede en presencia de agua, liberando la molécula de glucosa y también de una aglicona ( $\text{R-C}(-\text{SH})=\text{N-OSO}_3^-$ ), que se vuelve otra molécula por medio de la pérdida de un sulfato ( $\text{SO}_4$ ), y, de este modo, es como sucede la conversión de dichas sustancias.

### Almacenamiento de glucosinolatos

Para mantener almacenado en óptimas condiciones los glucosinolatos en sus diferentes cultivos, se deben preservar a temperaturas bajas, menores a  $4^\circ\text{C}$  y la humedad tiene que ser alta - 98% a 100%, estas características de almacenamiento permiten que se mantenga la integridad de membranas celulares y así que los glucosinolatos no pasen por la metabolización con la mirosina. Por eso, cuando los vegetales son cortados y lavados la actividad metabolizadora de la mirosina son óptimas; pues esta enzima es sensible a la temperatura y entonces cuando se trata con procesos térmicos se inactiva y no puede transformar los glucosinolatos en sustancias beneficiosas.

Resulta posible incrementar los beneficios de los isotiocianatos en la dieta, cuando se evita cocinar las verduras a temperaturas elevadas. En caso de que haya una reducción de glucosinolatos en la dieta, se debe a que existe una ruptura de enzimas, térmica o bien por un filtrado de agua. Entonces, cuando se cocina utilizando el agua como cocción en sopas o caldos, hay una pérdida de glucosinolatos en los alimentos; pues durante estos procesos las verduras y el resto de las sustancias son sometidas a un fuerte calor, el cual puede provocar la hidrólisis de algunas sustancias, dilución en el agua o también la evaporación de estos.

La cocción al vapor, en olla de presión o el microondas pueden llegar a producir que se reduzcan los glucosinolatos en un 30% a 60%. El hervido tradicional es una de las prácticas en las cuales se reducen mucho los glucosinolatos. En un estudio se comprobó que el brécol en una cocción a vapor por dos minutos, puede mantener intacto el contenido de estas sustancias. Por otra parte, cocinar a la plancha es uno de los métodos que más se están utilizando en la actualidad, y, en ese sentido, se ha visto que cocinar las plantas así mantiene el contenido de los glucosinolatos totales, en el brécol, coliflor, repollo entre otras verduras de esta familia, y, por lo tanto, se debe a que probablemente la temperatura que se utiliza en esta cocción permite activar a la enzima mirosinasa, así se evita que los glucosinolatos se degraden.

Por otro lado, enlatar los productos también implica una disminución de los glucosinolatos, comparándolos con los productos que se venden frescos o congelados. Se debe a una degradación térmica de estas sustancias. Cuando estos alimentos son ingeridos en fresco (crudos), se obtienen los isotiocianatos y nitrilos, en cambio cuando se cocinan, se encuentra inactivada la mirosinasa por el calor del cocinado, aquí los glucosinolatos resultantes también se transformarán en isoiocianatos, pero mediante la enzima mirosinasa presente en la microflora del sistema digestivo. Los glucosinolatos en el intestino delgado sufren degradación por la mirosinasa de la planta y en el colon por la mirosinasa bacteriana.

Los factores que conllevan desde obtener el producto, consumirlo, hasta cocinarlo, hacen cambios en el contenido de las plantas con respecto a los glucosinolatos. Por lo general, la preparación de estas sustancias vegetales provoca la reducción de estas sustancias, en otros casos produce un aumento de los isotiocianatos. La interacción de los glucosinolatos con la microflora del colon aumentará la biodisponibilidad de estas sustancias, las cuales benefician la salud de las personas.

En ese sentido, cabe mencionar que: “*La concentración de glucosinolatos varía dependiendo de la especie, el órgano y el estado en el cual se encuentre la planta*” (Vargas, et al. 2013, p. 294), también se debe tomar en cuenta la edad de la planta; pues a nivel cualitativo y cuantitativo cambian según si es una planta joven (cuenta con mayor glucosinolatos), a una planta mayor (menor glucosinolatos).

Las partes, según los autores citados en el párrafo anterior (2013), en donde se puede encontrar mayor cantidad de glucosinolatos y por consiguiente isotiocianatos son:

- En los cotiledones hay 5,70mol/planta.
- En floración es de 1942,2mol/planta.
- Silicua (frutos), disminuye con respecto a la floración en un 35%.
- Inflorescencia (25-30umol/g).
- Silicuas (15-25umol/g).
- Semillas (63umol/g).
- Raíz de 5,3 a 12,92%.
- Flores 11,83%.

### **Isotiocianatos (ITC)**

Sustancias fitoquímicas conocidas como aceites de mostaza, provienen de los *Brassicacea*, producto de la metabolización de lo glucosinolatos por medio de la metabolización de estos por la mirosinasa presente en el colon y las plantas de esta familia.

Dentro de los principales ITC que tienes actividad de quimiopreención se hallan el fenetil isotiocianato (PEITC), sulforafano, bencil isotiocianato (BITC) y alil isotiocianato (AITC). En varios estudios se ha comprobado que los isotiocianatos naturales y sintéticos, son agentes que protegen de tumores del cáncer en páncreas, vejiga, colon, estómago, mama y otros más. Como se mencionó anteriormente estos ITC actúan como unos muy fuertes inhibidores de las enzimas de la fase I; además, esta sustancia inhibidora puede ser específica hacia un carcinoma.

Según Dahdouh (2017, p. 12) los ITC “*son inductores de enzimas de la fase II , tales como las glutati6n-S-transferasas, que est6n involucradas en la detoxificaci6n de algunos carcin6genos*”.

### **Algunas funciones medicinales de los Isotiocianatos**

Un ejemplo de esto es el PEITC, el cual es un fuerte inhibidor en cáncer de pulmón, en ratones que se indujeron por NNK lo demuestran. Los AITC actúan como potentes inductores de las enzimas en la fase 2, como la UDP-GT y la GST, en los cultivos hechos a humanos. Por otra parte, los ITC inducen a un estrés oxidativo a la célula y esto conlleva a una disminución de la reserva de GSH, el cual conduce a una muerte de la célula por apoptosis, esto significa que la apoptosis y el bloqueo del ciclo celular por AITC y PEITC son otros mecanismos quimioprotectores.

### **Isotiocianatos y su metabolismo**

Filipa y Cabrita (2014) indican que:

Los ITC después de la ingestión se forman en el interior del tracto gastrointestinal, que se liga reversiblemente a tioles, compuestos organosulfurados que contienen un grupo SH. Después de su unión son transportados por una proteína plasmática para atravesar la membrana plasmática, por difusión pasiva, entrando en las células de los tejidos. Ya en el interior de las células los ITC van a reaccionar con la glutatión (GSH), formando su conjugado (S- (Nalquil / ariltiocarbamil) –glutatióna), siendo esta reacción catalizada por la enzima glutatión transferasa (GST). El conjugado de se libera al exterior de las células a través de enzimas transportadoras o MRPs “proteínas de multirresistencia”.

En medio se va formando un conjugado de cisteína, el cual se transporta al hígado. Finalmente, ese conjugado de cisteína se convertirá en ácido mecapturico, el cual convertido en esa molécula es cuando puede ser eliminado por medio de los riñones a través de la orina.

### **Acción de los Isotiocianatos en cáncer**

Un ejemplo de esto es el PEITC, el cual es un fuerte inhibidor en cáncer de pulmón, en ratones que se indujeron por NNK lo demuestran. Los AITC actúan como potentes inductores de las enzimas en la fase 2, como la UDP-GT y la GST, en los cultivos hechos a humanos. Por otra parte, los ITC inducen a un estrés oxidativo a la célula y esto conlleva a una disminución de la reserva de GSH, el cual conduce a una muerte de la célula por apoptosis, esto significa que la apoptosis y el bloqueo del ciclo celular por AITC y PEITC son otros mecanismos quimioprotectores.

### **Isotiocianatos y su metabolismo**

Filipa y Cabrita (2014) indican que:

Los ITC después de la ingestión se forman en el interior del tracto gastrointestinal, que se liga reversiblemente a tioles, compuestos organosulfurados que contienen un grupo SH. Después de su unión son transportados por una proteína plasmática para atravesar la membrana plasmática, por difusión pasiva, entrando en las células de los tejidos. Ya en el interior de las células los ITC van a reaccionar con la glutatión (GSH), formando su conjugado (S- (Nalquil / ariltiocarbamil) –glutatióna), siendo esta reacción catalizada por la enzima glutatión transferasa (GST). El conjugado de se libera al exterior de las células a través de enzimas transportadoras o MRPs “proteínas de multirresistencia”.

En medio se va formando un conjugado de cisteína, el cual se transporta al hígado. Finalmente, ese conjugado de cisteína se convertirá en ácido mecapturico, el cual convertido en esa molécula es cuando puede ser eliminado por medio de los riñones a través de la orina.

### **Acción de los isotiocianatos en cáncer**

En cualquier parte del mundo las personas están expuestas a esta enfermedad, y, una de sus principales fuentes son los alimentos. En ese sentido, mencionan Filipa y Cabrita *“Tanto los agentes químicos ambientales como los de la dieta sufren un proceso metabólico al entrar en el*

*organismo*”. Cuando entran es importante impedir que estas sustancias químicas se esparzan, para prevenir que la enfermedad se desarrolle.

Algunos compuestos de los isotiocianatos reaccionan inhibiendo la activación de las sustancias del cáncer, de tal manera que provocan un equilibrio entre las enzimas de la fase I del cáncer y promueven la desintoxicación por medio de la fase II; al mismo tiempo, activan la carcinogénesis, lo cual todo esto realiza una barrera contra los agentes exógenos.

Estos fotoquímicos son considerados como sustancias bloqueadoras de agentes cancerígenos, esto porque inhiben sustancia de la fase I, e inducen las de la fase II. Además, algo muy importante también son considerados agentes quimiopreventivos; pues inhiben la bioactivación de los carcinomas en la primera fase.

En la fase I las enzimas tienen un papel preponderante en el metabolismo de las sustancias de xenobióticos y el carcinoma, los cuales son agentes extraños al cuerpo humano, dichas enzimas son catalizadas por el citocromo P450, pero durante esta metabolización surgen sustancias que se activan y producen metabolitos muy reactivos, los cuales producen daños en el ADN, por los cambios genéticos que se generan durante la división celular. Por consiguiente, estos metabolitos generados en la tapa intermedia son muy propensos a causar daños en el ADN o también se ven deshabilitados para poder sacar las sustancias cancerígenas.

Los ITC juntos con los índoles, hablando específicamente del sulforafano (SFN) y el indol-3-carbinol (I3C), son las sustancias de las cuales más se han encontrado su ligamen a mecanismos anticancerígenos. Según Cardoso, Barrére y Trueno, (2009, p. 21) menciona: *“Los efectos protectores de las crucíferas, más concretamente los ITC, pueden verse influenciados por la variabilidad genética individual sobre la metabolización y eliminación de los isotiocianatos del organismo”*.

En los ratones, cuando el Bencil-isotiocianato es ingerido por medio de los alimentos, suprime el crecimiento de las células madre del tumor del cáncer de mama e inhibe alguno de sus marcadores como el gen Nanog o el Oct4.

## **Tipos de isotiocianatos**

Se mencionarán isotiocianatos que tengan alguna actividad en la terapéutica de cánceres y puedan ayudar a la quimio prevención:

### **Feniletil-isotiocianato (PEITC)**

Como se mencionó anteriormente, es una sustancia presente en las plantas crucíferas, a la cual se le han realizado diversos estudios en varios tipos de cánceres, entre ellos: el de mama y el de próstata, en esos estudios se encontró que puede reducir el crecimiento celular de tumores malignos, que se induzca la apoptosis y también retarda el crecimiento de los xenoinjertos esto en la próstata.

Según Castilla (2015) en Papel de PTPL1 y PTTG1 en la progresión tumoral y la apoptosis inducida por quimioterapia en el cáncer de próstata se menciona que: *“La inducción de apoptosis por PEITC se ha correlacionado con cambios en los niveles de proteínas de la familia Bcl-2 en células PC3 y en líneas celulares derivadas de ratones TRAMP”*, específicamente se encontró que los PEITC inducen a que las células PC3 con expresión ectópica de Bcl-x1 confieren protección contra la apoptosis.

### **Alil-isotiocianato**

El alil isotiocianato se encuentra en mucha concentración en las plantas *Brassicacea*, como el rábano, el brócoli, la col, entre muchas otras más. Si un animal ingiere una gran cantidad de estas plantas puede llegar a sufrir gastroenteritis de una forma mortal a causa de alil isotiocianato; pues de este se desprende una enzima mirosinasa que se hidroliza de la sinigrina. Esta sustancia es la responsable del olor y el sabor de la mostaza, los rábanos y el wasabi. Según Gonzales en Curso de biomoléculas indica que estudios recientes indican que el alil-isotiocianato contenido en las coles de Bruselas puede provocar la apoptosis de las células intestinales precancerosas y proteger así frente al cáncer de colon.

### **Bencil-isotiocianato (BITC)**

Colbert (2010) en *La nueva cura bíblica para el cáncer* menciona que: *“El BITC fomenta la apoptosis (muerte celular programada) en células cancerosas de la mama interfiriendo en su capacidad de utilizar energía”*. En el ovario lo que logra hacer el BITC es estimular las señales de las células, para que le mande información al cáncer para que se muera. Cualquiera de las anteriores funciones del BITC podrán detener al cáncer o disminuirlo según sea el caso. El BITC, en el cáncer de mama, desencadenará la muerte celular de las células malignas, sin tocar las células sanas, una diferencia con respecto a la quimioterapia. Además, inhiben los receptores de los estrógenos que se encargan de originar el cáncer de mama.

### **Sulforafano (SF)**

Según Gómez (2016) en *Alimentación nutrición y cáncer: prevención y tratamiento* menciona que en *“distintos tipos de cánceres, incluyendo el cáncer de colon, próstata e íleon, el tratamiento con sulforafano durante 10 minutos consiguió reducir el tamaño del tumor en un modelo de ratón”*. En un estudio se observó que ingerir unos 68 g de brócoli, que contenían el sulforafano, después de haberlo consumido entre tres a seis horas, se da una hiper acetilación de la histona en las células mononucleares de sangre periférica.

### **Otros fitofármacos en cáncer**

Desde hace muchísimo tiempo el ser humano ha estado investigando para poder solucionar el problema a las enfermedades y se ha puesto en práctica remedios provenientes de la naturaleza. Es entonces donde se comenzaron a dar cuenta que algunas plantas les eran útil por su acción en algunas enfermedades del cuerpo humano.

Rodríguez,N (2015) decía que: “ En ocasiones era simplemente la similitud en la forma de la planta con un determinado órgano, lo que “proporcionaba” su actividad curativa sobre las enfermedades del propio órgano. En otras ocasiones podía tratarse de un auténtico proceso de observación y experimentación: algunos animales heridos o con dolor”(p15). Durante algún tiempo los boricarios recolectaban las plantas para elaborar los medicamentos para poder aliviar y curar dolencias en las personas. Los procesos de secado, estabilización, troceado o pulverización, extracción, almacenamiento y conservación se hacían de manera artesanal e individual

Para poder obtener las propiedades de ciertas plantas medicinales, las plantas tenían que pasar por un proceso los cuales son (Rodríguez, N (2015)):

- **Recolección:** La recogida de las materias primas farmacéuticas permite hacer una primera selección (elección) de las partes de la planta con mayor actividad. El examen previo de los caracteres organolépticos da una idea de la idoneidad de la planta para su aprovechamiento. La época adecuada para la recolección e incluso la hora proporcionarán resultados óptimos en contenido de principios activos.
- **Desecación:** El proceso de secado tiene por objeto eliminar el agua de vegetación para impedir la alteración de sus propiedades por fermentación, oxidación, hidrólisis, etc. La utilización de estufas en secaderos apropiados facilita el control del tiempo e intensidad del calor y la aireación necesaria.
- **Estabilización:** La estabilización pretende garantizar la conservación de los vegetales con la misma composición que tenían en el momento de la recolección. El proceso de estabilización recurre a la acción del alcohol a diferentes temperaturas y presiones, vapor de agua a 1100 C, en autoclave, etc.

Una vez recolectadas las muestras se les estudiaron sus propiedades medicinales y entre ellos se encuentra la parte oncológica, en donde se encuentra el cáncer de mama y sus diversas plantas que la pueden tratar.

Antitumoral: *Taxus brevifolia*, *Taxus baccata* (Tejo). *Catharanthus roseus* (Pervinca tropical). *Serenoa repens* (Sabal). Paclitaxel (Taxol®) y docetaxel son dos de los antitumorales más utilizados en diversos tipos de cánceres (de mama, vejiga, pulmón). Su obtención de la corteza del tejo americano (*Taxusbrevifolia*) y la consiguiente sobreexplotación puso en peligro la supervivencia de esta especie. Un método alternativo a partir de cultivos de hongos epifíticos que se encuentran en la corteza de diversas especies de *Taxus* mediante técnicas de ingeniería genética solucionó el problema garantiza esta fuente de medicamentos de gran relevancia. Tienen actividad citostática, deteniendo la multiplicación de las células tumorales al bloquear la división celular impidiendo la despolimerización de la tubulina de los microtúbulos en los que se encuentran los husos mitóticos.

Los componentes activos de la pervinca tropical son alcaloides con estructura indólica o dihidroindólica. Los dímeros por acoplación de dos alcaloides monómeros poseen actividad antitumoral: vincristina y vinblastina. Inhiben la síntesis de los microtúbulos celulares que participan en la formación del huso mitótico. Vinblastina está indicado en Hodgkin, linfoma linfocítico, micosis avanzadas, carcinoma testicular y sarcoma de Kaposi. Vincristina en leucemia aguda, Hodgkin, neurosarcoma, micosis fungoide, carcinoma de mama y pulmón de células pequeñas. Derivados sintéticos: vinsesina, vinorelbina.

Los preparados de fruto de sabal son activos en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata leve y moderada y, al contrario de los bloqueadores alfa-adrenérgicos y los inhibidores de la 5 alfa-reductasa, no solo no producen disfunción sexual, sino que mejoran dicha actividad.

Por otro lado también encontramos a la cúrcuma el cual además de poseer muchísimos efectos antiinflamatorios también cuenta con efectos antineoplásicos, entre los cuales se encuentra en cáncer de mama. En Laffita,O.Castillo,A.(2011) relata que " Estudios preclínicos notifican que el curcumin presente en esta planta interfiere con las acciones proliferativas de 3 líneas de células de melanoma (C32, G-361 y W 266-4), es altamente invasivo contra las células CL1-5 de adenocarcinoma de pulmón posee efectos radiosensibilizantes en la línea celular PC-3 del mutante p53 del cáncer de próstata e inhibe la metástasis en el cáncer de mama en ratones"p.102-104.

El rizoma presenta propiedades citostáticas en modelos in vitro e in vivo a dosis de 100 mg/kg (vía oral), por lo que se ha considerado la actividad antioxidante, antiangiogénesis y efectos directos sobre las células cancerígenas. Actualmente existen varios estudios internacionales sobre la cúrcuma para la prevención o el tratamiento de personas con neoplasia.

Esta apoptosis está mediada por la activación de las caspasas 3 y 8, por lo que incrementa la regulación del gen apoptósico Bax y la concomitante reducción en la regulación del gen antiapoptósico Bcl-2. Además, el curcumin inhibe la actividad de la telomerasa (transcriptasa reversa que se activa en las células tumorales), de forma dosis y tiempo-dependiente, dado por la supresión en la translocación de la telomerasa, desde el citosol al núcleo celular, lo cual representa una importante función en la inducción de apoptosis en esta línea celular de leucemia.

No obstante esta amplia aplicación en el tratamiento del cáncer, la eficacia terapéutica de esta planta está limitada por la poca biodisponibilidad en el sitio del tumor, de su principal componente curcumin. Por tanto, un estudio reciente demostró que si se forma un complejo curcumin-beta-ciclodextrina (CD-30) aumentan las características hidrofílicas, lo cual garantiza que este, encapsulado en la ciclodextrina, tenga mayor entrega a las células cancerígenas de próstata y se logre mejor captación intracelular del curcumin libre, de manera que se incrementa la actividad anticancerígena de dicho componente, lo que sugiere una alternativa de diseño de formas farmacéuticas más biodisponibles al formular este principio activo.

También en Murcia,M.(2018). menciona:

Las plantas *Caesalpinia spinosa* y *Petiveria alliacea* los extractos complejos P2Et y Esperanza, respectivamente, los cuales han presentado actividad antitumoral asociada con múltiples mecanismos de acción (P2Et es un extracto anti oxidante y tiene Esperanza) capacidad de modular el metabolismo, ambos extractos son citotóxicos en líneas tumorales y han presentado actividad antitumoral.(p17,18).

Dichos extractos presentan una relación directa sobre el cáncer de mama tumoral y líneas de células tumorales, estas tienen diferentes perfiles de resistencia.

Dicho extracto de P2Et contiene polifenoles entre los cuales se encuentra el etil galato y el ácido gálico, debido a esta presencia de estos polifenoles y otros, es que este extracto tiene propiedades antioxidantes, aunque aún no se ha descubierto que cuenten con mecanismo que induzcan actividad antioxidante en células tumorales, pero como contiene mucho potencial antioxidante si se les atribuye un papel preventivo en algunos procesos cancerígenos.

Murcia,M.(2018). También menciona que " se ha encontrado que estos polifenoles inducen muerte celular en células tumorales" (p19). Esta muerte es a causa de moléculas prooxidantes, incluso también se ha visto que tienen efecto directo sobre las células madre tumorales, en donde modulan rutas metabólicas y de autorrenovación. Aunque la actividad del P2Et, etil galato y ácido gálico en cuanto a antioxidante ya este comprobada, aun no se tiene claro

si ellos o sus propios polifenoles puedan actuar como prooxidantes y ocasionar la muerte mediante inducción de estrés oxidativo.

El extracto de esperanza lo que hace es alterar el metabolismo de la célula tumoral. Este metabolito de la célula tumoral lo que hace es dar energía y una moléculas para que se formen nuevas macromoléculas, y también aporta importantemente a mecanismo de antioxidante.

La esperanza puede disminuir los niveles de sistemas de antioxidantes de la célula tumoral como NADPH y el glutati6n.

Otras dos planta el anamú (*Petiveria alliacea* Linne *Phytolaccaceae*) se encuentra ampliamente distribuido en la zona andina del pa6s, entre los 700 y los 1.500 msnm. El dividivi (*Caesalpinia spinosa* (Molina) Kuntze) seg6n Fiorentino,S.Urue6a,C.(2018) dice " la marcada actividad antioxidante del dividivi puede participar en la regulaci6n de la producci6n de las ERO dentro y fuera del tumor, lo cual le conferir6a un gran potencial antitumoral. Por otra parte, la actividad hipogluc6mica del anamú permite pensar que la actividad antitumoral"(p18).

El anamú, es muy utilizada para la medicina tradicional en Centroam6rica y el Caribe. La infusi6n de las hojas de esta planta o de la ra6ces tienen una actividad antirreumática, antiinflamatoria sist6mica y antiespasm6dica, as6 como tambi6n es utilizada para el dolor, cistitis y como diur6tico entre muchas otras, pero m6s espec6ficamente, la infusi6n acuosa se ha visto que se utiliza en la leucemia y m6s importante en el c6ncer de mama.

Los extractos de esta planta se pueden obtener por varios mecanismos, una de tanta es la purificaci6n biodirigida, en la cual se permite determinar las sustancias que son responsables de la actividad biol6gica, esto mediante procesos que se hacen simult6neamente de ensayo y separaci6n, este m6todo fue el seleccionado para el anamú.

Con este m6todo se pudieron identificar varias fracciones del anamú, que presentaron actividades biol6gicas complementarias. Fiorentino,S.Urue6a,C.(2018) menciona " Tres de las fracciones concentradas a partir del extracto obtenido en acetato de etilo, denominadas S1 a S3, demostraron actividad citot6xica en l6neas de c6lulas leuc6micas (K562 y NB4) e indujeron apoptosis por la v6a mitocondria"p. esto porque se observ6 una despolarizaci6n temprana e

irreversible en la membrana mitocondrial, fragmento de ADN y modulación intracelular de la HSP70, la cual es conocida como proteína de estrés intracelular.

El *dividi* según dice Fiorentino, S. Urueña, C. (2018) "comúnmente denominada *dividivi*, es un arbusto al que se le atribuyen propiedades antimicrobianas, antitumoral, y es conocida por su alta capacidad antioxidante". Se ha estudiado esta planta en América Latina, y se ha encontrado que se explota como fuentes de taninos para la industria química.

Se obtuvo el extracto de dicha planta en donde se obtuvo el P2Et, en esta sustancia se han identificado varios metabolitos marcadores: ácido gálico, galato de metilo y galato de etil. Los estudios realizados al extracto de esta planta han determinado que induce apoptosis en líneas de células humanas y de ratones en el cáncer de mama y leucemia mediante la despolarización de la membrana de la mitocondria, la activación de la caspasa 3, la condensación de la cromatina y la disminución de la capacidad clonogénica en células K562 y 4T1.

Aparte se usó en conjunto con fármacos quimioterapéuticos como la doxorubicina en concentraciones no letales, se logró observar una disminución de la IC<sub>50</sub>, esto representa un aumento en la actividad antitumoral neta del medicamento, lo cual se traduce en la menor utilización de la doxorubicina, siempre y cuando se utilice en asociación con la *dividi*.

El modelo *in vivo* según Fiorentino, S. Urueña, C. (2018) muestra que "redujo el tumor primario de ratones BALB/c con trasplante ortotópico de células 4T1 de cáncer de seno y disminuyó las metástasis, principalmente en el bazo". Por otro lado se observó una reducción de la reacción lucemioide, así también como los niveles séricos de IL-6, los dos factores están relacionados con un peor pronóstico de la enfermedad, lo que sugiere que este extracto de *dividi* no solamente actúa sobre el tumor primario, sino que también disminuye la migración celular a órganos distantes, es decir, implica su actividad en el microambiente tumoral.

Se ha observado también que disminuye la metástasis y esto ocurre por varios factores, uno de ellos por la actividad sobre células madres tumorales o la activación de la respuesta inmunitaria, lo cual puede controlar la población tumoral que se ha ido a órganos distantes.

En Hernández, C. Lourdes, S. (2003) menciona que "La soja puede recomendarse para los sobrevivientes de cáncer de la próstata" p21. En donde se encontró que estrógenos de la planta de

soja pueden tener el beneficio retardando la progresión del cáncer de próstata, en donde se dice que para los sobrevivientes hay poco o ningún peligro de cáncer de próstata al incluir la soja en la dieta. La soja ha sido utilizada para prevenir cánceres hormono-sensibles, entre ellos el de la próstata.

Según Leon, K. Ruiton, C. Arroyo, J. Ruiz, J. (2017). "sobre la base de los estudios preliminares se evaluó el efecto del extracto alcaloideo de *Melocactus bellavistensis*, frente al cáncer de colon en ratas albinas" el melocactus es el cactus globoso, se encontraron alcaloides también reportan la presencia del alcaloide cactina en *Melocactus communis*, lo cual confirma que las especies del género *Melocactus* presentan este importante metabolito secundario.

En el estudio se observó una menor cantidad de células de tejido colónico con morfología alterada; así, a medida que aumentaron las concentraciones del extracto alcaloideo de *M. bellavistensis*, disminuye considerablemente el daño celular y la formación de tumores. Un posible mecanismo sería que la administración del extracto alcaloideo de *M. bellavistensis* aumentaría la capacidad del organismo de destruir las células alteradas y que esta se encuentra en relación directa a la concentración.

La familia Cactaceae comprende más de 1500 especies, pero hasta hace poco solo algunas de ellas han sido probadas por sus atributos quimiopreventivos y contra el cáncer. Las plantas de la familia de las cactáceas son principalmente desérticas y semidesérticas, las cuales, debido a condiciones de estrés ambientales adversas (escasez de agua, radiación fuerte, las diferencias de temperatura, y el pobre suelo) pueden haber desarrollado sistemas de defensa altamente eficaces, lo que les permite hacer frente con éxito el medioambiente.

Según Leon, K. Ruiton, C. Arroyo, J. Ruiz, J. (2017). "Estos sistemas de defensa están hechos de fitoquímicos, tales como alcaloides, flavonoides, terpenos, y taninos, que ya demostraron notable bioactividad contra enfermedades humanas tales como el cáncer y la diabetes". Es así que, a pesar del limitado tamaño de muestra de ratas en el diseño del ensayo de la actividad quimioprotectores, los metabolitos secundarios, y en particular los alcaloides de la cactácea *Melocactus bellavistensis*, podrían explicar dicha actividad.

No existen reportes sobre la actividad de alcaloides con actividad anticancerígena en la familia Cactaceae, pero sí se reporta la acción antineoplásica de betaina aislada de *Opuntia ficus-*

indica, fitol y  $\alpha$ -tocoferol aisladas de *Pleskiabaleo* (Kunth) DC, peniocerol aislada de *Mirtillocaustus geometricus*, ácido betulínico aislado de *Stenocereus stellatus* y polisacáridos de cactáceas no identificadas; aunque ninguna de ellas ensayada contra modelos de cáncer de colon ya sea in vivo o in vitro.

No hay estudios contra modelos de cáncer de colon in vivo en la familia cactaceae, excepto el reportado en la presente investigación, sin embargo el jugo de la *Opuntia violaceae* tenía efecto anticancerígeno contra la línea celular de cáncer de colon.

Por otro lado, en la familia Cactaceae se han reportado varios estudios in vivo de los efectos anticancerígenos, entre ellos el del extracto acuoso de la penca de *Opuntia ficus indica*, que revierte el efecto del cáncer hepático inducido por aflatoxina B1 en ratones machos BALB/c ; el del extracto acuoso de la pera de *Opuntia ficus-indica*, el cual suprime el crecimiento de tumores en ratones hembra BALB/c xenoinjertado con células SKOV3 relacionadas con cáncer cervical.

Los alcaloides del *Melocactus bellavistensis* serían los responsables de la acción quimioprotectora, existen evidencias en otros estudios que los alcaloides tienen esta acción sobre el cáncer de colon, entre ellos tenemos a la chabamida G y la sintenpiridona (amida alcaloides del género *Piper*) que mostraron potente actividad contra líneas celulares de adenocarcinoma de colon (COLO-205 y HT-20), un derivado del alcaloide fenantroindolizidina, YPC-10157, que tuvo un fuerte efecto antitumoral en modelos xenoinjertados de cáncer de colon y leucemia.

Por otro lado, la berberina, alcaloide cuaternario isoquinolina, presente en numerosas plantas medicinales, fue probada por su potencial quimioprotector en células de cáncer de colon (SW480) e inhibió la proliferación de estas de una manera dosis- y tiempo-dependiente. Finalmente, el posible mecanismo de acción de los alcaloides contra el cáncer de colon están relacionados a la detención del ciclo celular, inducción de apoptosis e inhibición de la inflamación, que fueron demostrados experimentalmente con el alcaloide berberina, por lo que es posible que alguno de estos mecanismos sea el responsable de la acción quimioprotectora de los alcaloides del *Melocactus bellavistensis*.

El *Thalassia testudinum* planta marina según Nuñez, E. Guerra, I. Soto, R. Carrasco, D. (2012)

contiene:

BM-21 es un nuevo extracto hidroalcohólico obtenido y desarrollado en CEBIMAR a partir de las hojas secas de la fenograma marina *Thalassia testudinum*, que ha alcanzado un interés especial por su alto contenido de estructuras fenólicas y la gran variedad de efectos beneficiosos que se han descrito para este nuevo producto en desarrollo como posible fitofármaco.

Estudios actuales sobre la composición fitoquímica de este extracto indican la presencia mayoritaria de polifenoles y en menor cuantía esteroides, triterpenos y saponinas. Tales hechos preconizan una amplia gama de efectos farmacológicos porque los polifenoles exhiben una variedad de actividades biológicas beneficiosas en mamíferos, que incluyen efectos antioxidantes, antivirales, antibacterianos, antitrombóticos, hipocolesterolemizantes, hepatoprotectores, antiinflamatorios y anticancerígenos

Con el objetivo de conocer el potencial de interacciones medicamentosas del BM-21 se han estudiado los posibles efectos de este producto sobre las enzimas responsables del metabolismo y la biotransformación de los xenobióticos a nivel hepático. Se evaluaron los efectos del extracto BM-21 y de talasiolina B a nivel de actividad y de expresión de las principales enzimas P450 (Fase I) y la familia de isoenzimas UGTs (Fase II), responsables de la biotransformación y eliminación hepática de numerosos xenobióticos y compuestos endógenos en el organismo.

Varias plantas en las cuales podemos observar actividades anticancerígenas:

- **Allium cepa (cebolla):**

Se ha relacionado su consumo con una disminución de cánceres gástricos y de próstata.

- **Aloe vera:**

Es candidato a ayudar en la terapia fotodinámica de algunos tipos de cáncer y en la protección de las radiaciones. También contiene una sustancia conocida como 1,8-dihidroxi-3-[hidroximetil]-antraquinona (o simplemente AE), que se ha demostrado efectiva para inducir la muerte celular entre las células T24 (línea celular de cáncer de vejiga humano). AE tiene efectos notables contra el cáncer e inhibe la viabilidad celular.

- **Annona muricata (graviola):**

Se ha hecho famosa por el artículo que la comparaba con otros compuestos quimioterápicos y la Fitoterapia en la prevención y tratamiento del cáncer calificaba de mucho más potente y eficaz contra el cáncer de páncreas y de mama.

- **Artemisia annua (ajenjo dulce):**

También conocida como ajenjo dulce, ajenjo, dulce helecho o ajenjo anual. Su efecto aumenta unida al hierro. Ha mostrado actividad ante diferentes tipos de cáncer. La artemisinina y sus derivándose han mostrado eficaces para inducir la apoptosis de las células de cáncer de próstata, osteosarcoma, cáncer de mama, leucemia, cáncer de colon y de pulmón.

- **Astragalus hedysarum (astrágalo):**

El Astragalus hedysarum potencia la acción inmune y puede ser útil en la quimioterapia del cáncer. El Astragalus membranaceus se ha demostrado que es capaz de restaurar las funciones de células T deficientes en pacientes con cáncer. Dicho A. membranaceus tiene efectos antitumorales in vitro e in vivo, lo que podría estar relacionado con la activación del mecanismo inmune antitumor del huésped. Protege contra los efectos adversos de algunas terapias (sobre todo se ha visto su acción en los cánceres del tubo digestivo, procesos de inflamación gastrointestinal y cánceres colorrectales).

- **Berberis vulgaris (agracejo):**

Los estudios modernos indican que el agracejo mejora la función inmune y reduce la hipertensión. Según la tradición ayurvédica, es un tratamiento eficaz para los tumores de hígado.

La berberina, un alcaloide potente del agracejo, se ha probado en células de cáncer epidermoide de lengua humana.

- **Boswellia serrata (boswelina):**

Ha sido estudiada por sus propiedades contra el cáncer. Especialmente 11-ceto-FL-boswélico ácido acetil (AKBA) —la sustancia obtenida de la resina de goma de dicha hierba—. Se ha demostrado que AKBA inhibe el crecimiento y la proliferación de líneas de cáncer de páncreas humano, induce la apoptosis, y suprime la metástasis de las células del cáncer pancreático para el bazo, el hígado y los pulmones en un modelo de ratón .

En otro estudio, la administración oral de AKBA a ratones dio como resultado la inhibición del crecimiento del cáncer colorrectal. AKBA también se encontró que era muy eficaz contra la ascitis (acumulación de fluido en la cavidad peritoneal) y suprime la metástasis de las células cancerosas en el hígado, los pulmones y el bazo en ratones. Su aceite esencial es eficaz en la supresión de la viabilidad de las células del cáncer de vejiga humano, induciendo la muerte entre las células cancerosas sin dañar las células normales de la vejiga. Las células cancerosas de cáncer pancreático humano parecen ser sensibles a fracciones de su aceite esencial.

- **Camellia sinensis (camelia):**

Está considerada como preventivo sobre todo cánceres orales o de aparato digestivo.

- **Cannabis sativa (marihuana):**

In vitro, estudios de componentes de la marihuana, indican un potencial inhibidor de células de cáncer de mama. En tumores cerebrales malignos se encontró que la supervivencia de los animales se incrementó significativamente. Los componentes activos de Cannabis sativa son cannabinoides. Los cannabinoides y sus derivados ejercen efectos paliativos en pacientes con cáncer mediante la prevención de náuseas, vómitos y dolor y también estimulan el apetito. Estos compuestos también han demostrado actividad anti-tumor en el cultivo de células y modelos animales

- **Centaurea ainetensis (centaura):**

El extracto de *Centaurea ainetensis* inhibe la proliferación de una serie de células de cáncer de colon. También tiene acción citotóxica contra cáncer epidérmico de células escamosas.

- **Cinnamomum cassia (canela):**

La canela podría ser utilizada como fármaco quimiopreventivo potente en cáncer de cuello uterino.

- **Crocus sativus (azafrán):**

Los resultados de in vivo y en experimentos in vitro indican que el azafrán podría tener potencial como un agente antitumoral. En un estudio se administró un extracto de estigmas de azafrán en pacientes afectados de diferentes tipos de cáncer (esófago, estómago, colon, ovario, mama) con metástasis hepáticas. Participaron 13 pacientes, que fueron divididos en dos grupos, a uno de los cuales se le administró diariamente un extracto con un contenido equivalente a 100 mg. de estigmas de azafrán y al otro un placebo.

Ambos recibieron el tratamiento quimioterápico convencional. Tras 16 meses, en la mitad de los pacientes del grupo tratado con azafrán se observó una remisión de las metástasis o

una reducción del tamaño de las mismas, efecto no observado en el grupo placebo.

- **Cúrcuma longa (cúrcuma):**

Ha demostrado ser eficaz en la prevención de cáncer de colon y de páncreas. Demostró ser eficaz en la prevención del cáncer de piel, de estómago, de colon, adenocarcinoma de pulmón, y de mama. Más recientemente, la curcumina ha sido estudiada por su potencial para tratar el mieloma y el cáncer de mama. La curcumina, el constituyente activo de *Curcuma doméstica*, tiene potente actividad contra el cáncer en modelos animales.

Ayuda también en los procesos de inflamación. *Dioscorea var. collettii hypoglauca* Durante siglos, ha sido un remedio herbal chino para el cáncer de cuello uterino / urinario / renal. En la actualidad se emplea para varios cánceres y para evitar metástasis de melanomas, cáncer de mama y de pulmón.

- **Epilobium angustifolium (epilobio):**

Los extractos acuosos estandarizados de *Epilobium angustifolium* L., *E. parviflorum* Schreb y *E. hirsutum* L., producen apoptosis en los cánceres de próstata hormono-dependientes.

- **Gentiana triflora (genciana):**

Los resultados de las pruebas in vitro (de las células tumorales humanas) indican que el extracto de raíz de genciana tiene actividad antiproliferativa.

- **Glycyrrhiza glabra (regaliz):**

Los polifenoles que se encuentran en el regaliz estimulan la apoptosis en células de cáncer. La raíz de regaliz suprime la proliferación de células de cáncer de mama humano.

- **Gossypium hirsutum (gospol):**

(Aceite de semilla de algodón) *Hirustum Gossypium* o *Gossypium herbaceum*, también llamado gospol o aceite de semilla de algodón, se utiliza como un anticonceptivo masculino y en el tratamiento del carcinoma metastásico de endometrio o de ovario.

- **Hibiscus syriacus (hibisco):**

Para cáncer de mama. *Hydrocotyle asiatica* (centella asiática) *Asiatica hydrocotyle* es el nombre científico de la centella asiática, brahmi. En los primeros estudios sobre el tejido animal se comportó como citotóxico y antitumoral; aumentó la duración de la vida de ratones portadores de tumores. Se tolera bien cuando se usa en dosis de 600 mg de hojas secas tres veces al día. Un efecto secundario es fotosensibilidad, por lo tanto se recomienda a las personas que la utilizan usar protector solar y ropa para prevenir quemaduras de sol. Un extracto acuoso de hoja ha demostrado prominente actividad citotóxica contra el melanoma de ratón, cáncer de mama humano, líneas de células de glioma en ratón.

- **Hypericum perforatum (hipérico):**

Reduce el crecimiento celular en varias línea celulares de cáncer de próstata, in vitro e in vivo.

- **Jasminum grandiflorum (jazmín):**

El jazmín tiene potencial quimiopreventivo en carcinogénesis de mama inducida en ratas.

- **Kalanchoe:**

La familia de los kalanchoe: pinnata, gracilis, daigremontiana y tubiflora, se ha utilizado tradicionalmente para la cura de heridas y como relajante o calmante. Sus compuestos bufadienolides parece ser que también tienen potentes efectos antitumorales. Se ha estudiado su eficacia para controlar células de cáncer de pulmón (62), cuello de útero (63) y en carcinoma hepatocelular.

- **Larrea tridentata (chaparral):**

Uno de cuyos compuestos, el ácido nordihidroguaiarético (NDGA), inhibe el crecimiento de tumores.

- **Matricaria (manzanilla):**

La manzanilla contiene componentes químicos con propiedades anticancerígenas. Uno de ellos es la apigenina, una flavona con actividades antioxidantes, especialmente para cánceres de mama, tracto digestivo, piel, próstata y la sangre. Medicago sativa (alfalfa) La L-canavanina aislada de Medicago sativa ha mostrado actividad antineoplásica significativa en modelos animales y en líneas celulares de cáncer.

- **Melisa officinalis (melisa):**

La fracción en diclorometano de M. officinalis tiene la capacidad de inducir apoptosis en células de cáncer leucemia. También tiene efecto antiproliferativo y proapoptóticos en células de carcinoma de colon.

- **Momordica charantia (melón amargo):**

En un estudio de 2010, el extracto de melón amargo fue capaz de reducir la proliferación de células cancerosas e inducir la muerte celular entre las células de cáncer de mama. Además, la administración de melón amargo también se ha demostrado beneficiosa para pacientes con cáncer de cuello uterino y de próstata.

- **Origanum vulgare (orégano):**

Efectivo ante células de adenocarcinoma de distintos tipos de tumores de mama, in vivo e in vitro.

- **Polygala senega (polígala):**

Los ensayos in vitro e in vivo han confirmado que Polygala senega tiene el potencial de proteger contra el cáncer de pulmón inducido químicamente. Prunella vulgaris (consuelda menor). Tiene efectos antiestrogénicos y se sugiere su uso como potencial agente terapéutico contra tumores dependientes de estrógenos.

- **Psidium (guayaba):**

El extracto de las hojas de guayaba podría reducir la metástasis de cáncer de pulmón y es una fuente potencial de compuestos asociados con la prevención y el tratamiento del cáncer de próstata. En general, interfiere con múltiples cascadas de señalización conocidas para inducir el crecimiento del tumor.

- **Punica Granatum (granado):**

El granado se emplea para evitar metástasis y progresión del cáncer de mama.

- **Rosmarinus officinalis (romero):**

Varios estudios han encontrado efectos antitumorales del romero en diversas líneas celulares de cáncer humano. Rubia cordifolia (rubia) En un ensayo colorimétrico se utilizó para la citotoxicidad hacia líneas celulares, carcinoma de colon humano, carcinoma de mama humano y carcinoma hepático humano. Se aislaron siete compuestos que poseen actividad citotóxica.

- **Ruta graveolens (ruda):**

La ruda forma parte de los experimentos antitumorales con medicamentos homeopáticos. En un estudio del Departamento de Genética Molecular del Centro de Cáncer MD Anderson, Texas, que incluyó a quince pacientes con tumores intracraneales, seis de los siete pacientes con glioma presentaron manifiesta regresión completa de tumores.

- **Salvia miltiorrhiza (salvia):**

Posee potencial efecto sobre las células de cáncer de mama, lo que sugiere que puede servir como un fármaco eficaz para el tratamiento de cáncer de mama.

- **Silybum Marianum (cardo mariano):**

La silimarina del cardo mariano evita la proliferación de células tumorales, la invasión, la angiogénesis y la metástasis. Silibinin, un componente importante (flavanolignano) de los frutos de Silybum marianum es efectivo en cáncer de mama humano.

La silimarina, un extracto estandarizado de las semillas, contiene una mezcla de flavanolignanos compuestos, entre otros, la silibinina, isosilibinin, silicristin y silidianina. De estos, la silibinina (el principal constituyente activo) ha demostrado efectos anticancerígenos in vitro contra células humanas de adenocarcinoma de próstata (86), células de carcinoma de mama humano dependientes de estrógeno y de estrógeno-independiente, células de carcinoma exocervical humano, células de cáncer de colon humano y de carcinoma humano de pulmón tanto de células pequeñas como no pequeñas. En uno de los últimos estudios se plantea su capacidad de reducir las metástasis cerebrales.

- **Smilax china:**

Kaempferol-7-O-beta-D-glucósido (KG), un glucósido flavonoide, es el constituyente activo aislado a partir del rizoma de Smilax china. KG ha revelado un efecto anticáncer significativo en células cancerosas de carcinoma de cuello uterino. Ejerce su efecto citotóxico a través de la detención de ciclo celular y la inducción de apoptosis en las células, lo que sugiere que KG puede ser utilizado como un remedio terapéutico para carcinomas de cuello uterino. Se han examinado también potentes antitumorales del cáncer de mama y sus mecanismos de acción.

- **Taraxacum officinale (diente de león):**

El extracto de hoja de diente de león reduce el crecimiento de células de cáncer de mama. Extractos acuosos preparados a partir de las hojas maduras de diente de león, flores y raíces, fueron investigados por sus actividades en la progresión del tumor y la invasión. Los resultados

de este estudio han demostrado que el extracto de hoja de diente de león suprime el crecimiento de células de cáncer de mama y de próstata.

- **Theobroma cacao (cacao):**

El cacao es una rica fuente natural de procyanidin pentamérica, que ejerce un efecto citotóxico contra las células de cáncer de mama humano.

- **Thuja occidentalis (tuya)**

Tiene historia de uso como remedio de cáncer, en tintura y en homeopatía, con efecto potenciador del sistema inmunológico. Se toma internamente y también se inyecta directamente en los tumores. Un estudio de 2009 en la Universidad de Kalyani encontró que la fracción rica en tuyona de extracto etanólico crudo de *T. occidentalis* es citotóxica, antiproliferativa y con efectos apoptóticos en el A375 línea celular de melanoma maligno, con mínima inhibición del crecimiento de las células normales.

- **Viscum album (muérdago):**

El muérdago, sus extractos y productos, particularmente Iscador, el fármaco oncológico más comúnmente usado en Europa, se han utilizado como parte del tratamiento para el cáncer. Se asocia con una mayor supervivencia y calidad de vida en pacientes.

- **Vitis vinífera (vid):**

El extracto de semilla de uva se demuestra eficaz contra el cáncer colorrectal.

- **Zingiber officinale (jengibre):**

En los casos de cáncer de ovario, la administración de gingerol contribuyó a la muerte de las células del cáncer, a reducir la inflamación y estimular la función inmunológica. Se ha dicho, por parte de algunos investigadores, que gingerol podría proteger contra el cáncer de colon. Posible beneficio del jengibre en el tratamiento de cáncer de próstata: según este estudio, inhibe células de cáncer de próstata.

### **CAPITULO III. MARCO METODOLOGICO**

En este capítulo se describen los aspectos metodológicos del proceso que incluye: criterios de inclusión y exclusión de las fuentes de información, fuentes de información, categorías de análisis, así como, procedimiento de recolección y análisis de datos.

#### **Criterios de inclusión y exclusión de fuentes de información**

Se incluyen artículos internacionales en idiomas portugués, inglés y español, publicados en su mayoría entre el 2008 y 2017 vinculados con la definición quimioterapia, glucosinolatos, y isotiocianatos así como, su mecanismo de acción, indicación, alcances. Se excluyen los artículos científicos que no tuviesen fecha o lugar de publicación, y que fueron publicados antes del 2002, así como aquellos que no refieren al tema en estudio y que puedan comprometer la certeza de la información obtenida, por no provenir de bases de datos confiables.

#### **Fuentes de Información**

Se incluyen como fuentes de información aquellos artículos que cumplen con los criterios de inclusión definidos, los cuales estaban disponibles en libros digitales. Además, de en Bibliotecas digitales conectadas a bases de datos como Direct Science, Medline y PubMed. Se identificaron los siguientes 17 documentos:

En este apartado se tomaran en cuenta los siguientes artículos científicos para la realización de la revisión bibliográfica.

**Tabla 1 Fuentes de información**

<b>Artículo</b>	<b>Resumen</b>
Peralta.O.(2006).Quimiopreencion en el cáncer de mama.	Habla sobre la definición de quimiopreención, además de ensayos de medicamentos como el tamoxifeno versus placebo. También del raloxifeno versus un placebo y el versus entre ellos dos.
2008.Khosravi.S.P.,Izarzuga.P.Y.,Encinas.G.S., Diaz.M.V.M.,Perez.M.G.Tratamiento adyuvante en el cáncer de mama operable	Es el tratamiento en el cáncer de mama, por medio de nuevos medicamentos los cuales se usan para quimioterapia, inmunoterapia hormonoterapia, radio terapia neoadyuvante a la cirugía, los cuales se usan para ayudar a los pacientes a una mejora en la supervivencia libre de la enfermedad.
Kang.L,Wang.Z.Y.(2009). Breast cancer cell growth inhibition by phenethyl isothiocyanate is associated with down-regulation of oestrogen receptor-36.	Se da una evidencia de que hay estudios que muestran que los ITC funcionan contra el cáncer de mama
2010. Diaz.G.J.G. Plantas toxicas de importancia en salud y producción animal en Colombia.Colombia	Son plantas que conforman lo flora de Colombia, las cuales se les estudio su parte toxica, la cual no estaba sistematizada y escrita en la literatura, ya que Colombia es el segundo país con mayor biodiversidad vegetal

	en todo el mundo.
2010.Colbert. La nueva cura bíblica para el cancer.New York.Estados Unidos.	El cáncer es una de las enfermedades con el segundo lugar de mayor muerte en la Estados Unidos, el cual todos tienen muchas posibilidades de contraer y la mejor noticia es que usted pueda vencer y prevenirlo y esto con ayuda de una buena alimentación mediante comidas que ayuden a prevenirlo e incluso eliminarlo.
Bosetti,C.Filomeno,M.Riso,P.Polesel,J.Levi,F.Talamini,R.Montella,M.Negri,E.Franceschi,S.La Vecchia,C.(2012). Cruciferous vegetables and cancer risk in a network of case-control studies	Trata de plantas crucíferas que protegen contra varios tipos de cánceres, en donde se analizaron casos y controles realizados en Italia y Suiza.
Pawlik.A,Wała.M,Hać.A,Felczykowska.A,Antosiewicz.A.(2012).Sulforaphene,anisothiocyanate present in radish plants, inhibits proliferation of human breast cancer cells.	Hay terapias poco efectivas en el cáncer de mama , por lo cual se están estudiando nuevos tratamientos entre ellos los ITC
Gerhauser.C;(2013). Epigenetic impact of dietary isothiocyanates in cancer chemoprevention.current opinión	Este artículo habla sobre las primeras Brassicacea que fueron descubiertas como quimiopreventivas.
Hussain.A et (2013). ). Sulforaphane Inhibits Growth of Human Breast Cancer Cells and Augments the Therapeutic Index of the	Los fitoquímicos se encuentran entre los agentes quimiopreventivos naturales con mayor potencial para retrasar, bloquear o revertir el inicio y los eventos promocionales

Chemotherapeutic Drug, Gemcitabine.	de la carcinogénesis. Por lo tanto, ofrecen estrategias de tratamiento del cáncer para reducir la muerte relacionada con el cáncer. Uno de estos agentes quimiopreventivos prometedores que ha atraído una atención considerable es el sulforafano (SFN), que presenta propiedades anticancerosas, antidiabéticas y antimicrobianas. El presente estudio se realizó para evaluar el efecto de SFN solo y en combinación con un agente quimioterapéutico, gemcitabina, sobre el potencial proliferativo de las células MCF-7 mediante el ensayo de viabilidad celular y autentificó los resultados mediante un examen morfológico nuclear.
2013. Vargas, C. Sanchez, G. Jimenez. P. La producción de metabolitos secundarios en la familia Brassicaceae. España	Brassicaceas y su importancia económica, académica y ecológica. Estudio de estas plantas a nivel alimenticio y para ver como funciona el organismo de su especie, esto mediante el análisis de sus metabolitos, que dentro de ellos el más importante son los glucosinolatos.
2014. Caosolo, A. Quimioterapia de las enfermedades neoplásicas. Brasil.	Habla sobre todo referente a la quimioterapia, cuantos tipos de quimioterapia hay, por donde se pueden administrar, como se pueden administrar.
2014. Filipa, S. Cabrita. C. Actividades Medicinaiis	Trata de nuevos agentes terapéuticos de

<p>Dos Isotiocianatos.</p>	<p>plantas las cuales son estudiadas porque reducen el cáncer, esto gracias a nuevos compuestos de origen vegetal que destruyen las células in vivo e in vitro.</p>
<p>Morriss.M, Rutwij.D,(2014).Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Phenethyl Isothiocyanate: Implications in Breast Cancer Prevention.</p>	<p>Habla de que se en esa época se empezó a estudiar los ITC como anticarcinogenos</p>
<p>Chiara,B.(2016).Síntesis enantioselectiva de un nuevo análogo del sulforafano.</p>	<p>Habla sobre el sulforafano, compuesto de los isotiocianatos el cual es una de las enzimas detoxificantes de la fase II a través del factor transcripción citoprotectorNrf2, también inhibe enzimas de detoxificación de la fase I y también considerado un agente epigenético más prometedor de la actualidad.</p>
<p>2016. Hernandez,N. Beneficios de las verduras crucíferas para la salud humana. Universidad Nacional de Colombia.Colombia</p>	<p>Estudio de las plantas crucíferas por sus propiedades nutricionales y antioxidantes, debido a sus componentes bioactivos y beneficios en la salud, poniendo más interés en los isotiocianatos como el sulforafano.</p>
<p>Dahdouh,S.Bermejo,L.Lopez,B.Palma,S.Peregri na,B.Santamaría,B.Gómez,C. Revisión de la evidencia científica sobre el papel de</p>	<p>El cáncer de mama uno de los tumores más diagnosticados en las mujeres, y el cual sigue siendo una de las peores causas de muertes en</p>

<p>compuestos bioactivos de alimentos como coadyuvantes a los tratamientos antineoplásicos de cáncer de mama.Esapaña2017.</p>	<p>ellas. La esperanza de vida sigue siendo corta durante los tratamientos por lo que se estudia sobre nuevos tratamiento coadyuvantes, como algunos alimentos que mejoran el pronóstico de la enfermedad.</p>
<p>Visvanathan K.(2018)</p>	<p>El propósito de esta investigación es examinar el efecto de una preparación de brotes de brócoli en factores específicos en el tejido mamario que están relacionados con el riesgo de cáncer de mama y evaluar si el componente clave de brotes de brócoli aumenta el nivel de enzimas protectoras en el tejido mamario</p>
<p>Kim SH, Sehrawat A, Singh SV. Dietary chemopreventive benzyl isothiocyanate inhibits breast cancer stem cells in vitro and in vivo</p>	<p>Hay una evidencia preclínica de los efectos que tienen los isotiocianatos en diversos tipos de cánceres. Uno de los tipos de isotiocianatos en donde se es capaz de inhibir el cáncer inducido químicamente</p>

### **Categorías de Análisis**

Las categorías de análisis de las fuentes de investigación incluyen las siguientes Los detalles de cada uno se describen en la Tabla 2.

**Tabla 2 Tabla de categorías de análisis y definiciones**

<b>0Categorías</b>	<b>Definiciones</b>
<b>Metabolito</b>	<p>Son químicos producidos por el metabolismo de la planta, se diferencian entre: 1. Metabolito primario: Responsables para el crecimiento y la reproducción de la planta. La planta necesita iones inorgánicos y produce enzimas, hormonas carbohidratos, lípidos y proteínas. Algunos de estos metabolitos son estimulantes para comer o nutrirse, pero otros son tóxicos.</p> <p>2. Metabolito secundario: Derivados de los metabolitos primarios y no son esenciales para las plantas. Su función puede ser defensiva, producen la comunicación entre la planta y los insectos. (Rogg.H (2000))</p>
<b>Mecanismo de acción</b>	<p>El mecanismo por el que los fármacos ejercen su acción puede ser inespecífico, es decir, sobre amplias estructuras biológicas, cuya función se modifica de forma profunda (efecto tensoactivo o modificaciones en la fluidez de las membranas celulares, creación de barreras físicas, modificaciones del pH, etc), o específico, cuando se produce sobre loci</p>

	<p>concretos, como receptores, enzimas, canales iónicos o transportadores.</p> <p>(Salazar,M.Peralta,C.Pastor,F.(2009)p.20)</p>
<b>Quimioterapia</b>	<p>Es la terapia a través de fármacos quimioterapéuticos o antineoplásicos, actúan en distintas etapas del ciclo celular.</p> <p>(Caosolo.A(2014)p.15)</p>

### **Procedimiento de recolección y análisis de datos**

El procedimiento de recolección y análisis de los datos implicó tres fases, desde la recolección de la información hasta la presentación del informe final.

**Fase 1.** Durante esta fase se realizó el planteamiento del tema de investigación, la definición de los criterios de inclusión y exclusión para la selección de los artículos y la búsqueda bibliográfica exhaustiva tanto en bibliotecas físicas como virtuales.

**Fase 2.** Durante esta etapa se valoró la información obtenida mediante una aplicación más exhaustiva de los criterios de inclusión y las categorías de análisis descritas vinculadas con el proceso investigativo.

**Fase 3.** En esta fase se analizan los datos con base en los objetivos específicos del estudio, se analizan e interpretan. Seguidamente se realiza la valoración general de la investigación, planteando conclusiones y, finalmente, se presentó el reporte final.

El siguiente apartado se presenta los resultados y conclusiones obtenidos, a partir de la evidencia bibliográfica contenido en las fuentes de información coherentes con el tema de investigación y los objetivos planteada.

## CAPÍTULO IV. RESULTADOS

A continuación, se presentan los resultados de la investigación, basados en una revisión bibliográfica tomando en cuenta los objetivos específicos, para dar respuesta a la pregunta y al objetivo general planteado en el Capítulo I. Lo anterior, implicó realizar una presentación de los datos, considerando la efectividad de los isotiocianatos, en comparación con la quimioterapia convencional para tratar el cáncer de mama: la definición de cada tratamiento, el mecanismo de acción, los alcances.

### Resultados de la Categoría de análisis 1: Metabolitos

A continuación en la Tabla 8 se muestran los resultados concernientes al objetivo específico 1, con la intención de identificar los metabolitos secundarios en los isotiocianatos y su eficacia, con el fin de conocer el metabolito principal al que se le confiere la actividad antineoplásica en estadios tempranos del cáncer de mama.

**Tabla 3. Estudios de identificación de Metabolitos secundarios de las *Brassicaceae* y su eficacia en el cáncer de mama.**

Autor	Estudio	Resultados
Filipa,S. Cabrita. C.	Se analizaron nuevos agentes terapéuticos de plantas las cuales son estudiadas porque reducen el cáncer, esto gracias a nuevos compuestos de origen vegetal que destruyen las células in vivo e in vitro.	El estudio verificó en ratones transgénicos que el BITC, cuando se añadió en la dieta, suprime el crecimiento de células madre de tumores de mama, inhibiendo también algunos de sus marcadores como Oct 4, Sox2 y el gen Nanog.
Chiara,B	Se estudió el sulforafano,	Se sabe que el metabolismo de muchas

	<p>compuesto de los isotiocianatos el cual es una de las enzimas detoxificantes de la fase II a través del factor transcripción citoprotector Nrf2, también inhibe enzimas de detoxificación de la fase I y también considerado un agente epigenético más prometedor de la actualidad.</p>	<p>sustancias juega un papel muy importante en el inicio de procesos cancerosos. Normalmente este proceso metabólico se lleva a cabo mediante las enzimas de fase I y de fase II. De hecho, el SFN es el mayor inductor de origen natural del metabolismo de fase II tanto en animales como en humanos, y además es capaz de inhibir las enzimas de detoxificación de fase I. En la Ilustración 3 se puede observar el mecanismo de los sulforafanos en la fase I del cáncer.</p> <p>En cuanto al metabolismo de fase II, Contrariamente a los antioxidantes directos, en los que cada molécula sólo es capaz de neutralizar a otra molécula de un radical libre y se destruyen en el proceso, el efecto antioxidante del sulforafano es más duradero y eficaz ya que estimula las células para protegerse frente a cualquier agente oxidante o cancerígeno. Es decir, una única molécula de SFN puede dar lugar a la expresión de infinidad de moléculas antioxidantes utilizando la</p>
--	--	---

		<p>maquinaria normal de transcripción celular.</p> <p>También se ha demostrado que el SFN modula la epigenética de tal modo que es capaz de inhibir la telomerasa transcriptasa inversa humana (hTERT, subunidad catalítica de la telomerasa) acortando así la vida celular en el cáncer de mama</p>
Hernández, N.	<p>Estudio de las plantas crucíferas por sus propiedades nutricionales y antioxidantes, debido a sus componentes bioactivos y beneficios en la salud, poniendo más interés en los isotiocianatos como el sulforafano.</p>	<p>Cabe resaltar, que los SFN han sido estudiados por su capacidad de eliminar células madres de mama cancerígenas in vivo en ratones, además los sulfurafanos han demostrado inhibir la proliferación e inducir apoptosis en células cancerígenas de la mama. También inhibe la formación de mamosferas, células esféricas derivadas de las células madre que pueden diferenciarse de múltiples formas.</p> <p>En el presente estudio, se examinó la eficacia de sulforafano contra CSC de mama en ambas líneas celulares de cáncer de mama y mama xenoinjertos de cáncer. Demostramos que el sulforafano eliminaba las CSC de mama in vivo, lo que se reflejaba en la inhibición del</p>

		<p>crecimiento tumoral en ratones receptores.</p> <p>Ensayo de adenofluor: Se informó previamente que la actividad de la enzima deshidrogenasa (ALDH) enriquece las células madre / progenitoras mamarias. Células individuales obtenidas de cultivos celulares o tumores de xenoinjerto fueron incubados en un tampón de ensayo Aldefluor que contiene un sustrato de ALDH, Bodipy-aminoacetaldehyde (1 <math>\mu</math>mol / L por 1.000.000 células), durante 40 a 50 minutos a 37 ° C. Como control negativo, una fracción de células de cada muestra se incubó bajo condición idéntica en presencia del inhibidor de ALDH dietilaminobenzaldehído. Se utilizó citometría de flujo para medir la población de células ALDH-positivas.</p>
Packman	Estudio sobre crucíferas que actúan en diversos canceres	<p>Demostró que el berro tiene capacidad para suprimir el desarrollo de las células cancerígenas de la mama. Más concretamente el 2-fenilisotiocianato (PEITC), presente en el berro mostró bloquear el proceso, interfiriendo y "apagando" la función de una proteína</p>

		<p>llamada factor de hipoxia inducible (HIF). En un ensayo clínico, con una pequeña muestra, los participantes ingerieron 80g de berro en ayunas y luego proporcionaron una serie de muestras de sangre durante las 24 horas siguientes. Se han detectado niveles significativos de PEITC en la sangre de los participantes y se mostró que la función de la proteína HIF se vio afectada.</p>
<p>Li, Y. Zhang, T. Kor kaya, H. Liu, S. Lee, H. Newman, B. Yu, Y. Clouthier, S. Schwartz, S. Wicha, M. Sun, D (2010).</p>	<p>Análisis sobre el cáncer de mama y los diversos estudios del sulforafano en él.</p>	<p>Sulforafano inhibe las células madre / progenitoras del cáncer de mama in vitro: Se ha demostrado que las células madre / progenitoras mamarias están enriquecidas en grupos esféricos no adherentes de células, denominadas mamíferas. Para evaluar si el sulforafano podría suprimir la formación de mamíferas in vitro, expusimos esferas primarias de MCF7 y SUM159 a concentraciones variables de sulforafano y luego se cultivaron.</p> <p>Como mostrados en la ilustración 4A y B, el sulforafano inhibió la formación de esferas</p>

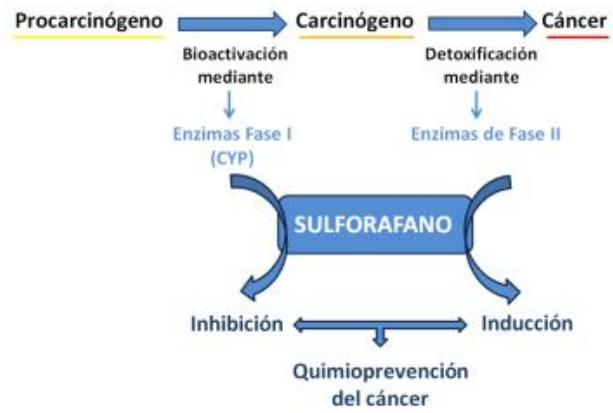
	<p>primarias. No solo el número de esferas disminuyó en un 45% a 75% (<math>P &lt; 0.01</math>; Ilust 4A) pero el tamaño de las esferas también se redujeron de 8 a 125 veces.</p> <p>SUM159 células fueron tratadas con sulforafano (1 y 5 <math>\mu\text{mol} / \text{L}</math>) durante 4 días sujeto a ensayo Aldefluor y Análisis de citometría de flujo. El sulforafano disminuyó el Porcentaje de células ALDH positivas.</p> <p>Sulforafano elimina los CSC de mama in vivo</p> <p>In vivo, utilizamos un modelo de xenoinjerto de células SUM159 en Ratones:</p> <p>Dos semanas después de la inoculación celular, los animales se inyectaron diariamente con 50 mg / kg de sulforafano a unos y con NaCl al 0,9% a otros. Se aislaron tumores de los animales. Las células fueron analizadas por ensayo de Aldefluor. Como se muestra en Fig. 4C y D, el sulforafano redujo el ALDH positivo población en &gt; 50% en comparación con la del control (NaCl 0,9%) ratones (<math>p = 0,003</math>).</p>
--	--

		<p>Aunque la disminución de la población de células ALDH-positivas en los tumores tratados con sulforafano sugiere que el sulforafano puede apuntar a células madre / progenitoras de cáncer de mama, la capacidad de células cancerosas residuales para iniciar tumores tras la reimplantación en ratones secundarios es un ensayo más definitivo</p> <p>Por lo tanto, examinamos el crecimiento de tumores secundarios. En ratones inoculados con células tumorales primarias obtenido a partir de xenoinjertos primarios. Para evitar posibles variaciones debido a la heterogeneidad del ratón.</p> <p>Se inyectó con 50,000 células obtenidas de tumores tratados con sulforafano en un lado de la mamaria inguinal y otras 50,000 células obtenidas de tumores de control en la contralateral. Los resultados mostraron que Las células cancerosas de los animales de control exhibieron un tumor rápido, alcanzando un tamaño de tumor final que va desde 300 a 500</p>
--	--	--

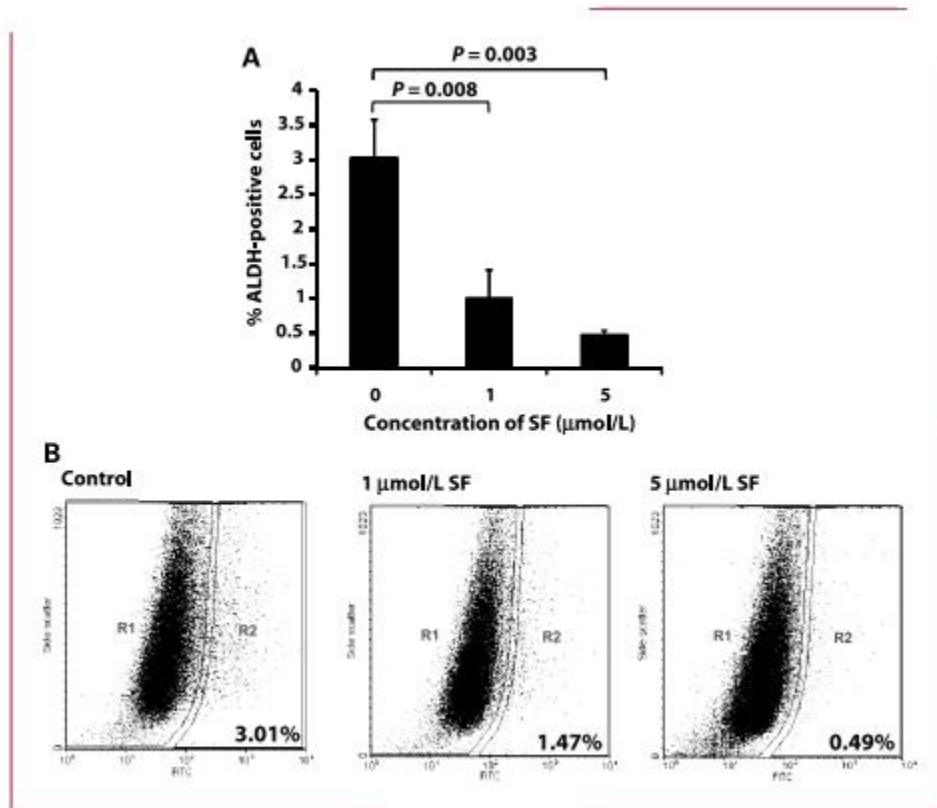
		<p>mm<sup>3</sup> en ratones secundarios. Las células cancerosas obtenidas de ratones tratados con sulforafano. En gran parte no produjo tumores en los ratones receptores Hasta 33 días después de la implantación (Fig. 5A). Figura 5A y B mostró que las células tumorales derivadas de sulforafano tratadas. Los ratones solo causaron un tumor pequeño (6 mm<sup>3</sup>).</p> <p>Los ratones solo causaron un tumor pequeño (6 mm<sup>3</sup>) al día 19, mientras que las células tumorales de control causaron tumores el día 7 (P &lt;0.01). Todas las inoculaciones de control produjeron tumores el día 15.</p> <p>Todos estos estudios demuestran que el metabolito con mayor estudio de los isotiocianatos encontrados es el sulforafano, el cual cuenta con varios mecanismos y ayuda a los pacientes a tratar el cáncer de mama primario.</p>
--	--	--

Nota: Elaboración propia

**Ilustración 3 Esquema representativo del mecanismo de acción del SFN a través de las enzimas de fase I.**

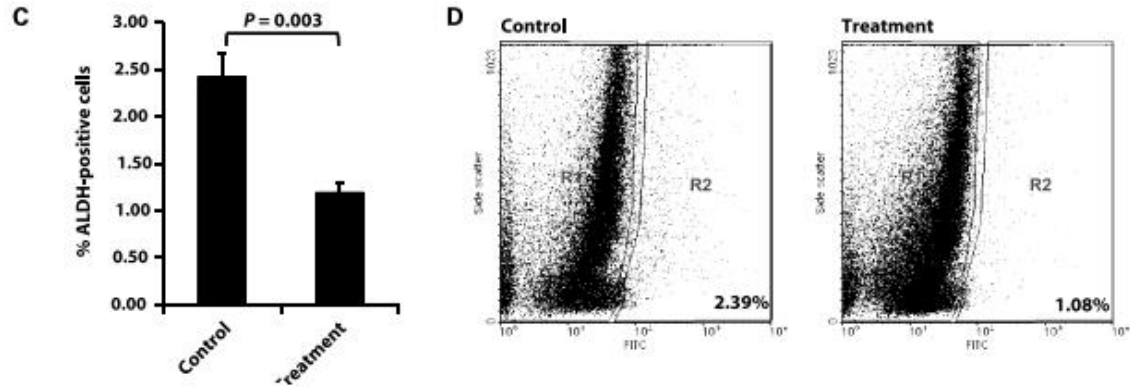


Fuente: Chiara,B.(2016)

**Ilustración 4 Efecto inhibitorio de sulforafano en ALDH positivo población celular**

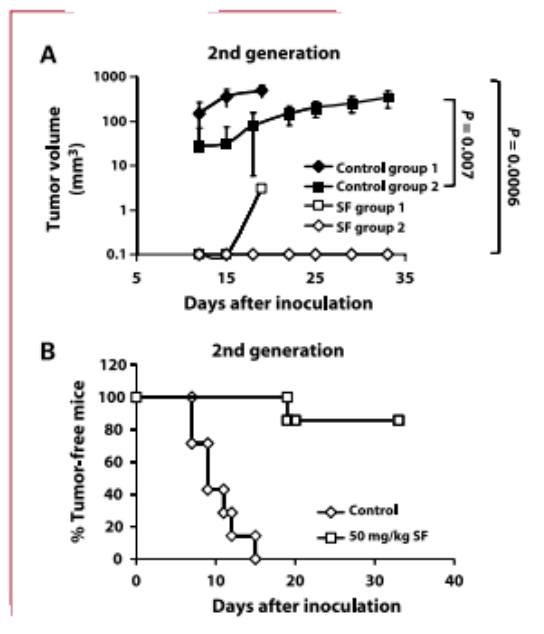
Fuente: Li,Y.Zhang, et al.(2010).

**Ilustración 5 Sulforaphane (SF) disminución del tamaño del tumor y la población de células ALDH-positivas en xenoinjertos de cáncer de mama primario.**



**Fuente: Li,Y.Zhang, et al.(2010).**

### Ilustración 6 Células de cáncer de mama erradicadas con sulforafano (SF) in vivo



Fuente: Li,Y.Zhang, et al.(201

### Resultados de la Categoría de análisis 2: Mecanismo de acción

A continuación en la Tabla 9 se muestran los resultados concernientes al objetivo específico 2, con la intención de identificar los mecanismos de acción en los isotiocianatos y su eficacia.

**Tabla 9. Influencia de la dieta en el cáncer, mediante fotoquímicos**

Autor	Estudio	Resultado
Filipa,S.Cabrita.C	Se analizaron nuevos agentes terapéuticos de plantas las cuales son estudiadas porque reducen	Los humanos están constantemente expuestos a sustancias químicas cancerígenas, siendo una de las principales fuentes la alimentación. Tanto los agentes químicos ambientales como los

	<p>el cáncer, esto gracias a nuevos compuestos de origen vegetal que destruyen las células in vivo e in vitro.</p>	<p>adquiridos en la dieta sufren un proceso metabólico al entrar en el organismo. Por lo cual existen compuestos fitoquímicos que inhiben sustancias cancerígenas y esta acción se ha logrado a través de un equilibrio que proporcionan entre las enzimas de la fase I, activando la carcinogénesis y la fase II promoviendo la desintoxicación. Contribuyendo así a una barrera protectora contra agentes exógenos.</p> <p>Los isotiocianatos son bloqueadores de productos cancerígenos, ellos inhiben las enzimas de la fase I e inducen las enzimas de la fase II, además presentan actividad quimiopreventiva sobre algunas neoplasias humanas, pues inhiben la bioactivación de la carcinogénesis de la fase I. Las enzimas de la fase I desempeñan un papel preponderante en el metabolismo de sustancias carcinogénicas y xenobioticos, es decir compuestos químicos</p> <p>También menciona una correlación intrínseca entre la ingestión de frutas y vegetales y la</p>
--	--	--

		<p>reducción del riesgo de varios tipos de cáncer. Se ha comprobado que los ITC presentes en estos alimentos suprimen el crecimiento del tumor por varios mecanismos como la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) o por la inmovilización del ciclo celular, llevando las células a la apoptosis.</p>
<p>Ambrosone, C. McCann, S. Freudenheim, J.Marshall, J.Zhang, Y.Shields,P.</p>	<p>Estudio específicamente diseñado para observar la asociación entre el cáncer de mama y la dieta de los pacientes, el cual se desarrolló investigando y analizando el efecto del consumo de crucíferas.</p>	<p>En este estudio se analizó el efecto del consumo de crucíferas, se observaron asociaciones inversas entre el riesgo y la ingesta de vegetales crucíferos.</p> <p>Este estudio fue específicamente diseñado para observar la asociación entre el cáncer de mama y la dieta de los pacientes, el cual se desarrolló investigando y analizando el efecto del consumo de crucíferas, sobre el riesgo que podían correr las personas que las consumían.</p> <p>Para dicho estudio la población estudiada son mujeres caucásicas que cuentan con un cáncer de mama primario, histológicamente confirmado, incidente (n = 740).</p> <p>Los antecedentes en la familia de padecimiento</p>

		<p>de cáncer o no fueron divididos (si/no). El brócoli y la ingesta total de vegetales crucíferos se clasificaron en cuartiles según la distribución en los controles, y se calcularon por separado para las mujeres pre y posmenopáusicas debido a las diferencias en los patrones de consumo.</p> <p>Informaron un mayor consumo que los casos, aunque no hubo diferencias significativas (<math>P = 0.05-0.80</math>; Tabla 1). En su mayor parte, esta tendencia fue evidente para las verduras crucíferas individuales, así como para la ingesta total. Las porciones por mes de brócoli y verduras crucíferas totales en general fueron más altas que las reportadas en la Encuesta nacional de salud y nutrición (brócoli: 4.8 y 5.3 porciones / mes; verduras crucíferas totales: 9.2 y 12.3 porciones / mes; mujeres &lt;50 años de edad y <math>\geq 50</math> años, respectivamente)</p> <p>Se observaron relaciones débiles similares entre las mujeres posmenopáusicas (cuarto cuartil OR = 0.8, IC 95%, 0.6–1.2, <math>P = 0.41</math>). Debido a que el brócoli es una fuente rica de isotiocianatos,</p>
--	--	--

		<p>particularmente sulforafano, también evaluamos la asociación entre el consumo de brócoli y el riesgo de cáncer de mama. Se observaron asociaciones de importancia marginal (<math>P = 0.05</math>, <math>0.06</math> para los cuartiles tercero y cuarto) entre las mujeres premenopáusicas (cuarto cuartil ajustado <math>OR = 0.6</math>, <math>IC, 0.4-1.0</math>). No hubo efecto del consumo de brócoli entre las mujeres posmenopáusicas (<math>OR = 1.0</math>, <math>IC, 0.7-1.4</math>).</p> <p>Solo una proporción de las mujeres entrevistadas aceptaron proporcionar una muestra de sangre, y los datos de genotipo estaban disponibles para 212 mujeres premenopáusicas y 208 posmenopáusicas (Tabla 3). Comparamos los factores de riesgo putativos de cáncer de mama, el consumo de vegetales crucíferos y el riesgo asociado con el consumo de vegetales crucíferos en este subconjunto de mujeres con la muestra general del estudio (datos no mostrados). Las mujeres con datos de genotipado fueron similares a las del conjunto de datos más amplio con respecto a los posibles factores de riesgo de cáncer de mama, pero</p>
--	--	---

		<p>difierieron en las prácticas dietéticas. Hubo distribuciones diferenciales en los terciles de consumo de vegetales crucíferos entre los del conjunto de datos total y los que proporcionaron una muestra de sangre, y aunque observamos asociaciones inversas no significativas entre el riesgo de cáncer de mama y el consumo de vegetales crucíferos en el conjunto de datos totales, estas relaciones fueron menos evidentes en el subconjunto con los datos de genotipado.</p> <p>Sin embargo, el consumo de brócoli fue similar entre los casos y los controles que donaron sangre y los que se negaron, y se observaron asociaciones inversas similares entre las mujeres premenopáusicas en ambos grupos para el consumo de brócoli, sin asociaciones significativas para las mujeres posmenopáusicas. Por esta razón, y debido a que el brócoli es una fuente rica de ITC, solo se evaluó el brócoli en relación con los genotipos GSTT1 y GSTM1.</p> <p>En este estudio de casos y controles</p>
--	--	--

		<p>diseñado específicamente para examinar las asociaciones entre la dieta y el cáncer de mama, encontramos que el consumo de verduras crucíferas, especialmente la ingesta de brócoli, se asoció con un riesgo reducido de cáncer de mama premenopáusicas. No se observó una reducción significativa del riesgo en las mujeres posmenopáusicas.</p>
<p>Bosetti,C.Filomeno,M.Riso,P.Polesel,J.Levi,F.Talamini,R.Montella,M.Negri,E.Francesc,S.La Vecchia,C</p>	<p>Estudio de plantas crucíferas que protegen contra varios tipos de cánceres en donde analizaron casos y controles realizados en Italia y Suiza</p>	<p>Entre 1991 y 2009, llevamos a cabo una serie integrada de estudios de casos y controles sobre diversas neoplasias en diferentes áreas del norte (el área del Gran Milán; las provincias de Pordenone, Padua, Udine, Gorizia y Forlì; el área urbana de Génova), Centro (las provincias de Roma y Latina), y el sur (el área urbana de Nápoles) Italia. También realizamos estudios complementarios sobre los cánceres de la cavidad oral y la faringe, el esófago, el colorrecto, la laringe y la mama en el cantón de Vaud, Suiza. Los estudios incluyeron un total de 1468 casos de cáncer de la cavidad oral y la faringe , 505 del esófago, 230 del estómago, 2390 del colorrecto , 185 del hígado 326 del</p>

		<p>páncreas, 852 de la laringe, 3034 de la mama, 367 del endometrio, 1031 del ovario, 1294 de la próstata, 767 del riñón y un total de 11 492 controles (Tabla 6).</p> <p>Los casos fueron cánceres confirmados histológicamente, identificados en los principales hospitales de enseñanza y generales de las áreas de estudio. Los controles fueron sujetos admitidos en la misma red de hospitales que los casos de un amplio espectro de afecciones no neoplásicas agudas no relacionadas con factores de riesgo conocidos para el sitio del cáncer correspondiente. En general, el 7,2% de los controles fueron admitidos por afecciones traumáticas, el 23,1% por afecciones ortopédicas no traumáticas, el 32,7% por afecciones quirúrgicas agudas y el 37,1% por otras enfermedades. La proporción de rechazos de los sujetos abordados fue &lt;5% en Italia y ~15% en Suiza. Los protocolos de estudio fueron revisados y aprobados por los comités de ética de los hospitales involucrados de acuerdo con las regulaciones en el momento de la conducción del</p>
--	--	--

		<p>estudio, y todos los participantes dieron su consentimiento informado.</p> <p>Personal capacitado entrevistó casos y controles durante su estadía en el hospital utilizando un cuestionario estructurado, que incluye información sobre características sociodemográficas, medidas antropométricas, hábitos de estilo de vida (por ejemplo, fumar tabaco, consumo de alcohol), hábitos alimenticios, historial médico personal, antecedentes familiares de cáncer y, para mujeres, factores menstruales y reproductivos, uso de anticonceptivos orales (AO) y terapia de reemplazo hormonal (TRH). La dieta habitual de los sujetos 2 años antes del diagnóstico (o ingreso hospitalario, para los controles) se investigó mediante un cuestionario de frecuencia de alimentos (FFQ) reproducible y válido de 78 ítems, que incluía una pregunta específica sobre el consumo semanal de verduras crucíferas (coles, coliflores, brócoli), coles de bruselas, y hojas de nabo). También se consideró el consumo estacional de vegetales crucíferos y la</p>
--	--	---

		<p>duración correspondiente.</p> <p>La Tabla 7 muestra la distribución de los casos de cáncer y los controles según el consumo de vegetales crucíferos y los porcentajes correspondientes (también se muestra en la Figura 1A). Los porcentajes para los sujetos que consumían al menos una porción de verduras crucíferas por semana en comparación con las que no consumían u ocasionalmente estaban significativamente por debajo de la unidad para los cánceres de la cavidad oral y la faringe (OR = 0,83), esófago (OR = 0,72), colonrecto (OR = 0,83), mama (OR = 0,83) y riñón (OR = 0,68). Las estimaciones puntuales también estuvieron por debajo de la unidad en ausencia, sin embargo, de asociaciones significativas para el estómago (OR = 0,90), el hígado (OR = 0,72), el páncreas (OR = 0,90), la laringe (OR = 0,84), el endometrio (OR = 0,93). ), cáncer de ovario (OR = 0,91) y prostático (OR = 0,87). Las RUP continuas para una porción por semana fueron de 0,82 para oral y faríngea, de 0,78 para esófago, de 0,84 para estómago, de 0,88 para colorrectal,</p>
--	--	---

		<p>de 0,94 para hígado, de 0,84 para pancreático, de 0,87 para laríngea, de 0,94 para mamas, de 0,98 para endometrio, de 0,87 para ovárico , 0,87 para la próstata y 0,78 para el cáncer de riñón, pero solo significativo para los cánceres de la cavidad oral y la faringe, el colorrecto y el riñón.</p> <p>Los odds ratios (OR) de los cánceres seleccionados y los correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95% según: (A) el consumo regular (<math>\geq 1</math> porción / semana) de verduras crucíferas versus ningún / consumo ocasional (<math>&lt;1</math> porción / semana) y (B ) por un incremento de una porción de verduras crucíferas por semana. Italia y Suiza, 1991-2009. Las RUP son las estimaciones del modelo de regresión logística ajustado por sexo (cuando corresponde), edad, centro de estudio, año de entrevista, educación, índice de masa corporal, consumo de alcohol, consumo de tabaco y consumo total de energía. O para el cáncer de mama se ajustó aún más la edad al primer parto, paridad, anticonceptivos orales y el uso de terapia de reemplazo hormonal, y la edad en la</p>
--	--	---

		<p>menopausia.</p> <p>El efecto beneficioso de los vegetales crucíferos en varios cánceres comunes puede deberse a su alto contenido de varios antioxidantes y vitaminas, incluidos los carotenoides, los polifenoles, la vitamina C y el folato. Además, contienen altos niveles de glucosinolatos, cuyos principales productos de descomposición (índoles e ITC) se ha demostrado, en estudios in vitro y en animales, que tienen altas propiedades anticancerígenas, particularmente en los cánceres del tracto digestivo, hígado, pulmón y mama. En las células cancerosas humanas cultivadas, las ITC pueden inducir apoptosis y detención del ciclo celular que son procesos críticos en la prevención del crecimiento de tumores.</p> <p>Además, las ITC parecen inhibir la actividad de la histona desacetilasa, que elimina los grupos acetilo de las histonas, lo que permite la transcripción de proteínas supresoras de tumores que promueven la diferenciación y la</p>
--	--	--

		<p>apoptosis en células precancerosas. Las ITC también pueden afectar a las enzimas metabolizadoras de xenobióticos que pueden modular el acceso de carcinógenos químicos al ADN en los tejidos diana. En particular, las ITC pueden modular la expresión de las enzimas de fase II, mientras que los índoles actúan como inductores bifuncionales de las enzimas tanto de fase I como de fase II. Este mecanismo de acción puede explicar la protección contra numerosos xenobióticos y carcinógenos.</p> <p>Los producidos a través del humo de tabaco, o los mutágenos de alimentos cocinados, y se demostró también en líneas celulares de cáncer de colon humano después de la suplementación con ITC e índoles en los que la inducción de la fase I y las enzimas de fase II fueron capaces de proteger las células contra el daño del ADN inducido por benzo pireno. Los índoles también pueden disminuir la expresión del receptor de estrógeno. A través de este mecanismo, la transducción de señales dependiente de estrógeno que resulta en la</p>
--	--	--

		<p>proliferación de células de cáncer de mama se reduciría, proporcionando así una base molecular para la actividad quimiopreventiva contra el cáncer de mama.</p>
Hernández .N	<p>Estudio de las plantas crucíferas por sus propiedades nutricionales y antioxidantes, debido a sus componentes bioactivos y beneficios en la salud, poniendo más interés en los isotiocianatos como el sulforafano.</p>	<p>En específico, el indol-3-carbinol tiene efectos antiestrógenicos, principalmente por la inducción de 2-hidroxilación del estradiol, resultando en metabolitos no estrógenos, teniendo la capacidad de ligar el receptor de estrógenos y retener el 17<math>\beta</math>-estradiol activado y contrarregula la expresión de genes que responden a estrógenos e inhibiendo el crecimiento de células dependientes de estrógeno incluyendo las de mama, endometrio y cuello uterino. Favorece la fase II que permite una excreción extensiva de reactivos intermedios (conocidos como fuentes cancerígenas químicas), especies reactivas de oxígeno (ERO) y metabolitos de hormonas que son sustratos para la Glutation-S-transferasas.</p> <p>Concluyendo que el consumo de crucíferas,</p>

		<p>especialmente, brócoli, fue ligeramente asociado inversamente con el riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas y las asociaciones fueron débiles o nulas entre las mujeres postmenopáusicas. En un meta-análisis del 2013, encontraron un riesgo significativamente reducido para el cáncer de mama por el consumo de verduras crucíferas entre las mujeres postmenopáusicas, pero no hubo asociación entre las mujeres pre-menopáusicas.</p>
Guillen	<p>Es un documento sobre la quimioterapia en sistios de acción, en que fases actua y tambien menciona la cirugía y radioterapia</p>	<p>Demuestra que se pueden hacer combinaciones farmacológicas para curar los canceres avanzados, también se combina con un tratamientos multimodal con la radioterapia y la cirugía. A pesar de todo esto, está muy limitada en temas de especificidad, y debido a esto se afectan otros tejidos normales y células del organismo y más si estos se encuentran en división activa. Por lo cual se habla que la quimioterapia es poder utilizar varios medicamentos para poder interferir con el ciclo</p>

		<p>celular, que provoca la destrucción de las células malignas.</p> <p>Pero existen casos en donde, la eficacia de estos medicamentos se ven afectados en la curación de los cánceres que están en etapas avanzadas, estos cuentan con alguna resistencia a la quimioterapia y las resistencias son nuevas o adquiridas, por lo cual se siguen haciendo estudios para que esto se mejore y pueda utilizarse en esos tipos de cánceres.</p> <p>La función de la quimioterapia, se basa en actuar localmente en todo nuestro cuerpo, en donde se distribuye en la sangre, y eliminar esas células que son malignas, pero no solo elimina la células que son malignas, estos fármacos no son específicos por lo que también en su fase de eliminación, se encargan de eliminar células sanas las cuales al ser eliminadas, restan ayuda al cuerpo humano frente a la enfermedad que está ocurriendo.</p> <p>Con respecto a la quimioterapia encontramos se encontraron resultados de</p>
--	--	---

		tratamientos en la fase I y fase II (que son las fases primarias del cáncer de mama).
--	--	---

Fuente: Elaboracion propia

A continuación se presentara una tabla en donde se observa la ingesta verduras por mujeres premenopausicas y posmenopáusicas que tienen o no cáncer de mama.

**Tabla 4 Ingesta mensual de verduras crucíferas por parte de mujeres pre y posmenopáusicas con y sin cáncer de mama en el estudio de dieta del oeste de Nueva York**

		Premenopausal		Postmenopausal	
		Cases	Controls	Cases	Controls
<i>n</i>		301	316	396	494
<b>Broccoli</b>					
g/mo	Intake,	779.6 ± 55.0	850.7 ± 46.2	639.9 ± 36.7	674.5 ± 40.2
g/mo	Median,	512.0	624.0	356.0	370.0
	Serving/mo, <sup>2</sup> <i>n</i>	10.0	11.0	8.0	8.5
<b>Brussels sprouts</b>					
g/mo	Intake,	81.8 ± 9.3	78.0 ± 7.9	78.3 ± 7.9	86.8 ± 9.9
g/mo	Median,	39.0	39.0	39.0	39.0
<i>n</i>	Serving/mo,	1.0	1.0	1.0	1.0
<b>Cauliflower</b>					
g/mo	Intake,	381.8 ± 34.1	400 ± 23	289.1 ± 18.7	341.3 ± 20.7
g/mo	Median,	220.0	257.0	150.0	220.0
<i>n</i>	Serving/mo,	6.0	6.5	4.5	5.5
<b>Cabbage</b>					
g/mo	Intake,	72.9 ± 7.1	77.0 ± 6.3	105.3 ± 9.6	108.9 ± 8.1
g/mo	Median,	52.0	52.0	52.0	52.0
<i>n</i>	Serving/mo,	1.0	1.0	1.5	1.5
<b>Total cruciferous</b>					
g/mo	Intake,	1531.0 ± 85.8	1649.6 ± 69.1	1368.4 ± 52.3	1479.4 ± 59.9
g/mo	Median,	1118.0	1287.0	1118.0	1125.5
<i>n</i>	Serving/mo,	22.0	23.5	19.5	21.0

<sup>2</sup>Values are means ± SE unless noted otherwise.

**Fuente: (Ambrosone,C et (2004))**

A continuación se observan estudios de mujeres, las cuales están consumiendo verduras crucíferas y el riesgo de contraer el cáncer de mama antes y después de la menopausia.

**Tabla 5 Los cocientes de probabilidades y el IC del 95% para el riesgo de cáncer de mama asociado con la ingesta de vegetales crucíferos entre las mujeres antes y después de la menopausia en el estudio de dieta del oeste de Nueva York**

	Case	Control	OR (95% CI) <sup>a</sup>
<i>n</i>	301	316	
<i>n</i> (%)			
Premenopausal			
Total cruciferous vegetables, g/mo			
≤809	98 (32)	79 (25)	1.0
810–1282	72 (24)	79 (25)	0.7 (0.5–1.2)
1283–2041	68 (23)	79 (25)	0.7 (0.5–1.2)
>2041	63 (21)	79 (25)	0.7 (0.5–1.2)
Broccoli, g/mo			
≤303	94 (31)	77 (25)	1.0
303–624	82 (27)	82 (26)	0.8 (0.5–1.3)
625–1024	64 (21)	78 (25)	0.6 (0.4–1.0)
>1024	61 (20)	79 (25)	0.6 (0.4–1.0)
<i>n</i> (%)			
Postmenopausal			
<i>n</i>	396	484	
Total cruciferous vegetables, g/mo			
≤659	121 (28)	123 (25)	1.0
659–1125	115 (26)	124 (25)	1.0 (0.7–1.4)
1126–1878	97 (22)	123 (25)	0.8 (0.5–1.1)
>1879	63 (24)	124 (25)	0.8 (0.6–1.2)
Broccoli, g/mo			
≤140	108 (24)	121 (25)	1.0
141–367	117 (27)	126 (25)	1.0 (0.7–1.5)
368–739	97 (22)	117 (25)	0.9 (0.6–1.3)
>800	114 (26)	123 (25)	1.0 (0.7–1.4)

<sup>a</sup> *n* values

Fuente: (Ambrosone,C et (2004))

**Tabla 6 Dieta y cáncer de mama**

	Cases	Controls	OR (95% CI) <sup>2</sup>	OR (95% CI)
<i>n</i>				
	Premenopausal			
Broccoli intake, g/mo			GSTT1-	GSTT1+
≤380	34	35	1.0	1.0
380-966	36	28	1.1 (0.3-4.2)	0.7 (0.5-1.2)
>966	35	44	0.3 (0.1-1.6)	0.7 (0.3-1.8)
			GSTM1-	GSTM1+
≤380	40	38	1.0	1.0
380-966	43	31	1.3 (0.5-3.5)	0.9 (0.3-2.3)
>966	22	38	1.0 (0.4-3.1)	0.7 (0.1-1.2)
	Postmenopausal			
			GSTT1-	GSTT1+
≤234	32	24	1.0	1.0
234-635	36	45	0.7 (0.2-2.9)	0.8 (0.3-1.9)
>635	35	36	2.1 (0.5-9.7)	0.7 (0.3-1.7)
			GSTM1-	GSTM1+
≤234	32	24	1.0	1.0
234-635	36	45	0.7 (0.2-2.1)	0.6 (0.2-1.6)
>635	35	36	0.5 (0.2-1.5)	1.0 (0.4-3.0)

**Fuente: Ambrosone, C et (2004)**

Dicho estudio habla de algunos tipos de cánceres y el debido control separándolos por sexo y por la edad.

**Tabla 7 Distribución de casos con cánceres seleccionados y controles correspondientes por sexo y mediana de edad**

Cancer site, references	Cases (men/women)	Median age (years)	Controls (men/women)	Median age (years)
Oral cavity and pharynx	1190/278	58	2553/1208	58
Esophagus	438/67	60	919/340	60
Stomach	143/87	63	286/261	63
Colorectum	1401/989	62	2586/2357	58
Liver	149/36	66	278/126	65
Pancreas	174/152	63	348/304	63
Larynx	770/82	62	1564/406	61
Breast	-/3034	55	-/3392	56
Endometrium	-/367	60	-/798	61
Ovary	-/1031	56	-/2411	57
Prostate	1294/-	66	1451/-	63
Kidney	494/273	62	988/546	62

**Fuente: (Bosetti,C.et.(2012))**

A continuación la siguiente tabla habla sobre casos de cánceres y controles con verduras crucíferas

**Tabla 8 Distribución de casos con cánceres y controles seleccionados y OR correspondiente y IC del 95%, según el consumo de vegetales crucíferos**

Cancer site	Weekly consumption of cruciferous vegetables		Continuous OR* for one portion/week (95% CI)
	<1 portion	≥1 portion	
<b>Oral cavity and pharynx</b>			
Cases:controls	1096/2397	372/1364	
OR <sup>a</sup> (95% CI)	1 <sup>b</sup>	0.83 (0.70-0.98)	0.82 (0.72-0.93)
<b>Esophagus</b>			
Cases:controls	408/874	96/385	
OR <sup>a</sup> (95% CI)	1 <sup>b</sup>	0.72 (0.52-0.99)	0.78 (0.60-1.01)
<b>Stomach</b>			
Cases:controls	172/400	58/147	
OR <sup>a</sup> (95% CI)	1 <sup>b</sup>	0.90 (0.61-1.30)	0.84 (0.62-1.14)
<b>Colorectum</b>			
Cases:controls	1784/3565	606/1348	
OR <sup>a</sup> (95% CI)	1 <sup>b</sup>	0.83 (0.74-0.94)	0.88 (0.80-0.97)
<b>Liver</b>			
Cases:controls	122/267	63/137	
OR <sup>a</sup> (95% CI)	1 <sup>b</sup>	0.72 (0.47-1.11)	0.94 (0.65-1.37)
<b>Pancreas</b>			
Cases:controls <sup>c</sup>	257/510	68/141	
OR <sup>a</sup> (95% CI)	1 <sup>b</sup>	0.90 (0.63-1.30)	0.84 (0.61-1.14)
<b>Larynx</b>			
Cases:controls <sup>c</sup>	694/1352	217/617	
OR <sup>a</sup> (95% CI)	1 <sup>b</sup>	0.84 (0.67-1.05)	0.87 (0.74-1.03)
<b>Breast</b>			
Cases:controls	2293/2384	741/1008	
OR <sup>a,d</sup> (95% CI)	1 <sup>b</sup>	0.83 (0.74-0.94)	0.94 (0.86-1.03)
<b>Endometrium</b>			
Cases:controls	248/562	119/236	
OR <sup>a,e</sup> (95% CI)	1 <sup>b</sup>	0.93 (0.68-1.27)	0.98 (0.75-1.28)
<b>Ovary</b>			
Cases:controls	744/1816	287/363	

**Fuente: (Bosetti,C.et.(2012))**

### Resultados de la categoría de análisis 3: Quimioterapia con isotiocianatos

A continuación en la Tabla 10 se muestran los resultados concernientes al objetivo específico 3, con la intención de identificar la eficacia de los isotiocianatos (SFN), con el fin de conocer la quimioterapia al que se le confiere la actividad principalmente.

**Tabla 10. Quimioterapia con isotiocianatos utilizados en estadios temprano del cáncer de mama**

Autor	Estudio	Resultado
Visvanathan K.(2018)	El propósito de esta investigación es examinar el efecto de una preparación de brotes de brócoli en factores específicos en el tejido mamario que están relacionados con el riesgo de cáncer de mama y evaluar si el componente clave de brotes de brócoli aumenta el nivel de enzimas protectoras en el tejido mamario. Además, los investigadores también examinarán qué tan aceptable es la preparación de brotes de brócoli para los participantes del estudio	<p>Tipo de estudio Intervencionista</p> <p>Diseño del estudio: aleatorizado.</p> <p>Modelo de intervención: Asignación paralela</p> <p>Propósito principal: Prevención</p> <p>Condición de cáncer de mama</p> <p>Intervenciones Drogas: Extracto De Brote Brócoli</p> <p>Jugo De Mango</p> <p>Pacientes: 30</p> <p>El propósito de esta investigación es examinar el efecto de una preparación de brotes de brócoli en factores específicos en el tejido mamario que están relacionados con el riesgo de cáncer de mama.</p> <p>Se llevará a cabo un ensayo aleatorizado doble ciego de quimioprevención en Fase II</p>

		<p>versus placebo en hasta 30 mujeres diagnosticadas con CDIS en la biopsia central antes de su cirugía definitiva (diagrama del estudio a continuación). El punto final primario del estudio será una disminución en la tasa de proliferación media medida por Ki67%. Los participantes se someterán a una dieta sin crucíferos durante los 14 días anteriores a la fecha de la cirugía y beberán una bebida de intervención aleatoria (jugo de mango con o sin extracto de brotes de brócoli). En el día de la cirugía definitiva de mama, se recogerán 1-2 gramos de tejido mamario (incluido el tejido mamario adyacente normal) durante la cirugía.</p> <p>Experimental: Extracto de brote brócoli. Los pacientes serán asignados al azar a la intervención de 14 días de extracto de brócoli brote y jugo de mango que consiste en una dosis de 100 <math>\mu</math>moles de sulforafano disuelto en 150 ml de jugo de mango una vez al día.</p> <p>Comparador de placebo: jugo de mango. Los pacientes se asignarán al azar a una intervención de 14 días de 150 ml de jugo de mango sin extracto de brote de brócoli una vez al día. La puntuación inicial se realiza cuando sea posible en un mínimo de 3000 células, contando el número de células</p>
--	--	--

		<p>positivas dividido por el número total de células. Las lesiones DCIS se puntuarán por separado al tejido normal adyacente. La justificación para seleccionar Ki67 como una medida de la proliferación celular incluye la robustez de la reacción de tinción, la correlación con la fracción de fase S del ciclo celular y el índice mitótico y que se puede determinar con éxito a partir de biopsias centrales de mama, siempre que exista un rendimiento adecuado de células epiteliales. Un valor negativo refleja una disminución en las células ki67 positivas, por lo tanto una disminución en la proliferación celular.</p> <p>Extracto de brócoli y mango: Todas las mujeres se someterán a una dieta gratuita de crucíferas durante la duración del estudio (14 días) y completarán una lista de control de la dieta diaria. Durante el estudio, se recolectarán muestras de orina y muestras de sangre de doce horas en distintos momentos. La aceptabilidad de la dosis de 14 días se evaluará mediante el monitoreo de los índices de cumplimiento, incluidas las mediciones urinarias de la excreción de ITC, la lista de control de alimentos diaria y un cuestionario administrado al final del estudio.</p> <p>Placebo jugo de mango: Todas las mujeres</p>
--	--	--

		<p>se someterán a una dieta gratuita de crucíferas durante la duración del estudio (14 días) y completarán una lista de control de la dieta diaria. Durante el estudio, se recolectarán muestras de orina y muestras de sangre de doce horas en distintos momentos. La aceptabilidad de la dosis de 14 días se evaluará mediante el monitoreo de los índices de cumplimiento, incluidas las mediciones urinarias de la excreción de ITC, la lista de control de alimentos diaria y un cuestionario administrado al final del estudio. En la tabla 11 se verán los resultados.</p> <p>Se observa un valor negativo de ki67 en los pacientes que se le administraron el brócoli con el jugo y uno positivo solo con el jugo, lo que refleja una disminución en la proliferación celular a los pacientes que se le administraron los ITC, según lo anteriormente expuesto, en donde un valor negativo refleja una disminución en las células ki67 positivas, por lo tanto una disminución en la proliferación celular.</p>
Hussain.A (2013)	Los fitoquímicos se encuentran entre los	<b>Cultivo celular:</b> La línea celular de cáncer de mama humano, MCF-7 fue amablemente

	<p>agentes quimiopreventivos naturales con mayor potencial para retrasar, bloquear o revertir el inicio y los eventos promocionales de la carcinogénesis. Por lo tanto, ofrecen estrategias de tratamiento del cáncer para reducir la muerte relacionada con el cáncer. Uno de estos agentes quimiopreventivos prometedores que ha atraído una atención considerable es el sulforafano (SFN), que presenta propiedades anticancerosas, antidiabéticas y antimicrobianas. El presente estudio se realizó para evaluar el efecto de SFN solo y en combinación con un agente quimioterapéutico, gemcitabina, sobre el potencial proliferativo de las células MCF-7 mediante el ensayo de viabilidad celular y</p>	<p>dotada por el Dr. Tahir A Rizvi, Departamento de Microbiología e Inmunología, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de los Emiratos Árabes Unidos, Al-Ain, Emiratos Árabes Unidos.</p> <p><b>Análisis morfológico nuclear de células MCF-7 tratadas con sulforafano:</b> Se estudiaron los cambios morfológicos nucleares asociados con células en apoptosis utilizando tinción con yoduro de propidio (PI) después del tratamiento con sulforafano durante diferentes intervalos de tiempo (0, 6 y 24 h). Brevemente, las células (~ 10<sup>6</sup> células / ml) se sembraron en cubreobjetos de vidrio y se dejaron toda la noche para que se unieran en medio completo a 37 ° C, seguido de un tratamiento con SFN 25 µM para diferentes puntos de tiempo (0, 6 y 24 h). Después del tratamiento con SFN, las células se fijaron en una mezcla de acetona: metanol (1: 1) a -20 ° C durante 10 minutos, se lavaron con 15 PBS (pH 7,4) dos veces y se tiñeron con yoduro de propidio (10 µg / ml en PBS) Durante 30s en oscuridad a temperatura ambiente. Los cubreobjetos se lavaron a fondo con PBS y se colocaron sobre un portaobjetos de vidrio con medios de montaje (DPX). Las diapositivas se vieron a</p>
--	--	--

	<p>autenticó los resultados mediante un examen morfológico nuclear.</p>	<p>515nm bajo el Microscopio de Fluorescencia Progress.</p> <p><b>SFN indujo la muerte celular en células MCF-7 a través de la apoptosis:</b> Para verificar si SFN induce la muerte celular apoptótica en células MCF-7, se usó la tinción con yoduro de propidio (PI) para detectar cambios morfológicos nucleares. Los resultados muestran que las células MCF-7 tratadas con SFN durante 24h sufrieron cambios morfológicos notables, como la condensación de la cromatina y los desechos nucleares, que podrían identificarse como cuerpos apoptóticos. Por otro lado, los núcleos de las células no tratadas están intactos y parecen uniformes en la densidad de la cromatina (Ilustración 7). Por lo tanto, este estudio confirma que el sulforafano induce la apoptosis en las células MCF-7.</p>
--	---	--

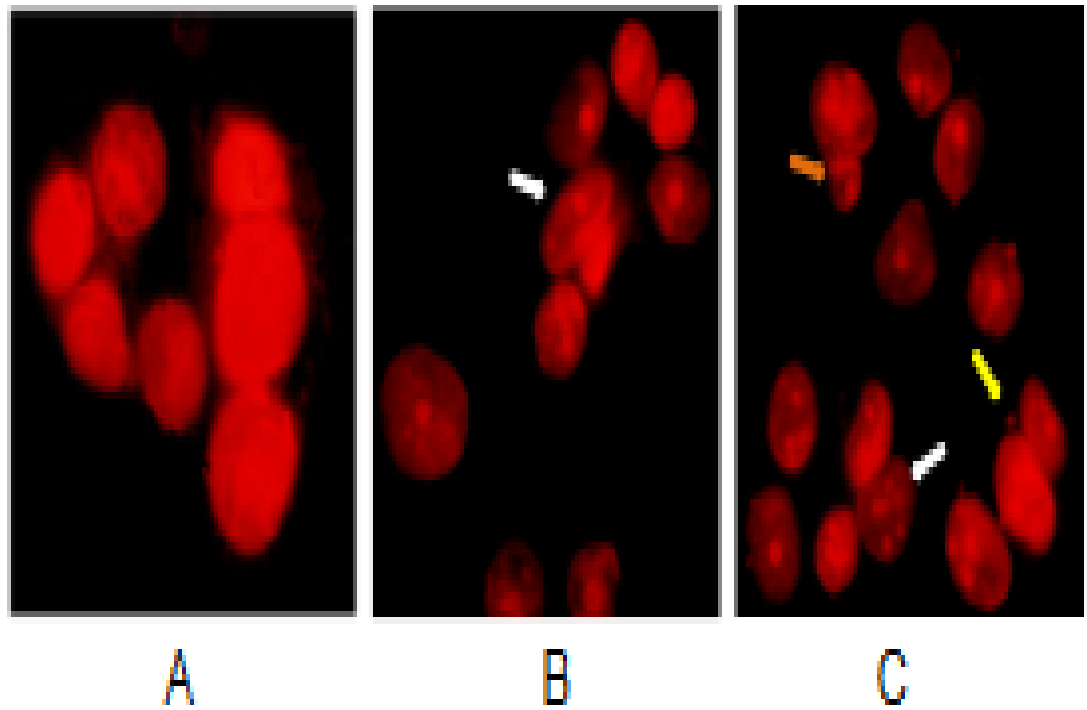
**Fuente: Elaboración propia**

**Tabla 11. Resultados de la prueba con brócoli y jugo de naranja versus el placebo (jugo de naranja) en pacientes con cáncer de mama.**

Arm/Group Title	Broccoli Sprout Extract and Mango Juice	Mango Juice Without Extract
▼ Arm/Group Description:	Patients will be randomized to 14 day intervention of broccoli sprout extract consisting of a consistent dose of sulforaphane dissolved in mango juice. All women will be on a cruciferous free diet for the duration of the study (14 days).	Patients will be randomized to 14 day intervention of mango juice alone. All women will be on a cruciferous free diet for the duration of the study (14 days).
Overall Number of Participants Analyzed	15	15
Mean (Standard Deviation) Unit of Measure: percentage of Ki67		
	-1.15 (2.08)	4 (17.08)

**Fuente: Visvanathan K.(2018)**

**Ilustración 7. Tratamiento con SFN induce cambios morfológicos nucleares en las células MCF-7**



**Fuente: Hussain.A (2013)**

## CAPITULO V CONCLUSIONES

### Conclusiones

En este apartado se presentan las conclusiones y sus respectivas recomendaciones, basadas en los resultados obtenidos de la investigación. De igual forma que en el capítulo anterior, se establecerán las conclusiones y recomendaciones en función de cada objetivo específico.

En la revisión bibliográfica realizada se identificó que el metabolito de las *Brassicaceae* al que se le confiere la principal actividad antineoplásica es el isotiocianato Sulfurafano, el cual tiene la capacidad de interferir en las Fases I y II de los estadíos tempranos del cáncer de mama.

Se ha comprobado en los diferentes estudios que los ITC presentes en las *Brassicaceae*, suprimen el crecimiento del tumor por varios mecanismos que interfieren en las fases I y II del cáncer de mama al ser ingeridos en la dieta.

Se muestra la eficacia de los isotiocianatos, al observar estudios en donde la mayoría de la población que tiene cáncer de mama en estadios tempranos, tienen una disminución en la proliferación celular e inducen a la apoptosis de células cancerígenas.

Los isotiocianatos al ser ingeridos por personas con cáncer de mama en estadios tempranos, ayudan a la disminución del tumor, así como también a que no haya una proliferación de dicho tumor, con lo que el paciente cuenta con una terapia en donde es menos invasiva y ayuda a una mejor calidad de vida.

El cáncer es una enfermedad grave y si se trata a tiempo puede tener cura, por lo que los isotiocianatos demuestran ser una alternativa para aquellos pacientes que sufren de cáncer de mama, evitando que tengan que pasar por otros tipos de tratamientos.

Tal como se observa en los diferentes estudios, los metabolitos se administran por vía oral. Se ha evidenciado su efectividad, y que a diferencia de la quimioterapia, produce una disminución en el dolor ya que su administración no requiere de tanta invasión como la mayoría.

## **Recomendaciones**

A nivel institucional, colaborar con la Caja Costarricense del Seguro Social, mediante un grupo interdisciplinario de profesionales altamente capacitados en materia de cáncer , para facilitar la actualización del personal en terapias alternativas.

Que se promueva a nivel de servicios de salud privados, con los profesionales de salud, para que puedan tomar las mejores decisiones y medidas necesarias para que se ajusten al manejo correcto de la enfermedad. Ellos deben brindar y actualizar una educación a los familiares de los pacientes con cáncer de mama, debido a que se convierten en el primer apoyo para esta población.

A las universidades, para que como parte de sus planes de estudios relacionados con las carreras de salud, que se promueva el tratamiento alternativos con pacientes con cáncer de mama, ya que, de esta manera, los futuros profesionales salgan mejor capacitados sobre el tema, evitando con ello el desconocimiento médico que los pacientes puedan tener.

Proponer que se continúen efectuando estudios relacionados con el tema, donde se pueda seguir aprendiendo más a fondo de estas nuevas terapias, con el fin de educar a los pacientes, y enseñar a los diferentes profesionales del sector de salud que existen diferentes alternativas, que puedan ser aplicadas en aquellos pacientes que sufran de cáncer.

A los Colegios Profesionales divulgar los resultados obtenidos e instarlos para asumir un papel importante para promover, alianzas estratégicas con las casas farmacéuticas para que se instruyan y que patrocinen actividades de formación con los profesionales en salud, sobre los beneficios de los isotiocianatos en los estadios tempranos del cáncer de mama. Así como promover cursos a sus

agremiados; como parte de un proceso integral e interinstitucional para beneficio de los pacientes.

### Referencias Bibliográficas

- Ambrosone, C. McCann, S. Freudenheim, J. Marshall, J. Zhang, Y. Shields, P. (2004) Breast Cancer Risk in Premenopausal Women Is Inversely Associated with Consumption of Broccoli, a Source of Isothiocyanates, but Is Not Modified by GST Genotype. Vol134. Num 5. p.134-138.
- Avello, E. J., (1988). Cancer de mama. España. Editorial: ISBN. P50.
- Ballesteros, D. Corona, D. Flores, L. Gonzáles, E. Haro, L. Palomino, A. (1998). Cáncer de Mama. Peru. p.13-20.
- Bosetti, C. Filomeno, M. Riso, P. Polesel, J. Levi, F. Talamini, R. Montella, M. Negri, E. Franceschi, S. La Vecchia, C. (2012). Cruciferous vegetables and cancer risk in a network of case-control studies. Vol23. Num8. p2198-2203.
- Cano. G. M. A., Diaz. B. A., Fernandez. F. E., Garcia. G. C., Gutierrez. G. E., Menendez. S. A., Velasco. G. T., Vena. F. C. Quimioterapia, guías para pacientes. Asturias, España. P4.
- Caosolo. A. (2014) Quimioterapia de las enfermedades neoplásicas. Parana, Brasil. P23.
- Cartea. M. E., Abilleira. R., Velasco. P. (2008). Los glucosinolatos como factor de calidad en las brasicas. Horticultura. pp54-61.
- Catilla. R. C. (2015) Papel de PTPL1 y PTTG1 en la progresión tumoral y la apoptosis inducida por quimioterapia en el cáncer de prostata. Sevilla, España. P25.
- Chiara, B. (2016). Síntesis enantioselectiva de un nuevo análogo del sulforafano. España

- Colbert.(2010)La nueva cura bíblica para el cancer.New York, Estados Unidos..p43.
- Diaz.G.J.G.(2010)Plantas toxicas de importancia en salud y producción animal en Colombia.ed Universidad Nacional de Colombia.Primer edición.Bogota, Colombia.p88.
- Filipa,S.Cabrita.C. (2014)Atividades medicinais dos isotiocianatos.
- Fiorentino,S.Urueña,C.(2018). La fitoterapia como fuente de medicamentos reguladores del metabolismo tumoral y activadores de la respuesta inmunitaria.academia Colombia científica.vol42.num163.Colombia.
- Gerhauser.C;(2013).Epigenetic impact of dietary isothiocyanates in cancer chemoprevention.current opinión.Estados Unidos.Volumen 6.Numero 4.Pagina 406.
- Gomez.C.C.,Palma.M.S.,Coral.C.B.S.,Riobo.S.P.,Robledo.S.P.(2016).Alimentacion nutrición y cancer:prevención y tratamiento.Madrid, España.p.
- Gomez.M.A.(1992).Cirugia del cancer de mama.Madrid España.Editorial: Diaz de Santos.Pp224-225.
- Gonzales.M.J.M.,Curso de biomoleculas.Pais Vasco, Francia.Parr6,7,8.
- Guillen.P.C.,Molina.G.M.(2017)Que es ,como funciona y tipos de quimioterapia.pp1-2.
- Grundemann,C;Huber,R;(2017)Chemopreventionwith isothiocyanates.Elsevier.Alemania.p9.
- Hernandez,N.,(2016). Beneficios de las verduras crucíferas para la salud humana. Universidad Nacional de Colombia.
- Hernández,C.Lourdes,S.(2003). Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas.vol2.num2.p.21.
- Huicoche.C.S.,Gonzales.B.P.,Tovar.C.I.,Olarde.C.M.,Vazquez.L.C.(2009).Cancer de mama.Mexico.P118.

- Hussain.A, Mohsin.J, Prabhu.S.A,Begum.S, El-Ain Nusri.Q, Harish.G, Javed.E, Ali Khan.M, Sharma.C.(2013). Sulforaphane Inhibits Growth of Human Breast Cancer Cells and Augments the Therapeutic Index of the Chemotherapeutic Drug, Gemcitabine. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.Vol14.pp5856-5857.
- Kang.L,Wang.Z.Y.(2009). Breast cancer cell growth inhibition by phenethyl isothiocyanate is associated with down-regulation of oestrogen receptor-36.Estados Unidos.Volumen4.Numero6.pp1486
- Kim SH, Sehrawat A, Singh SV. Dietary chemopreventive benzyl isothiocyanate inhibits breast cancer stem cells in vitro and in vivo. Cancer Prev Res 2013;6:782–90
- Khosravi.S.P.,Izarzuga.P.Y.,Encinas.G.S.,Diaz.M.V.M.,Perez.M.G.(2008).Tratamiento adyuvante en el cáncer de mama operable.Scielo.vol25.Num1.parr9-10
- Knaut.F.M.,Nigenda.G.,Lozano.R.,Ornelas.H.A.,Langer.A.,Frenk.J.(2009).Cancer de mama en Mexico: una prioridad apremiente.Salud publica Mex.vol51.num2.Cuernavaca, Mexico.Parr6
- Laffita,O.Castillo,A.(2011). Avances en la caracterización farmacotológica de la planta medicinal Curcuma longa Linn. Medisan.vol16.num1.p.102-104.
- Leon,K.Ruiton,C.Arroyo,J.Ruiz,J(2017). Efecto quimioprotector del extracto alcaloideo de Melocactus bellavistensis (cactus globoso) sobre el cáncer de colon inducido con 1,2-dimetilhidrazina en ratas.Peru Med Exp Salud Publica.vol34.num1.
- Li,Y.Zhang,T.Korkaya,H.Liu,S.Lee,H.Newman,B.Yu,Y.Clouthier,S.Schwartz,S.Wicha,M.Sun,D.(2010).Sulforaphane, a Dietary Component of Broccoli/Broccoli Sprouts, Inhibits Breast Cancer Stem Cells. Clinical Cancer Research.16(9).

- Link.J.(2008).Cancer de mama y calidad de vida.Barcelona,España.Editorial:Robinbook.Pp50-51.
- Molina,L,F; (2013). Mechanism of action of isothiocyanates.Agronomia Colombiana.Estados Unidos.p8.
- Moreno.D.A,Garcia-Viguera.C,(2008)El brócoli fuente de ingredientes funcionales: glucosinolatos.Alimentacion, Nutricion y salud.España.Vol15.N2.pp49
- Morrys.M, Rutwij.D,(2014).Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Phenethyl Isothiocyanate: Implications in Breast Cancer Prevention.aaps. Estados Unidos.
- Murcia,M.(2018). Evaluación de la capacidad de los extractos derivados de plantas, P2Et y Esperanza, de modular mecanismos de resistencia en un modelo celular de cáncer de seno enriquecido en células madre tumorales.Colombia.p.17-19
- Núñez,E.Guerra,I.Soto,R.Carrasco,D.(2012). Thalassia testudinum, una planta marina con potencialidades de uso terapéutico. Cubana Plant Med.vol7.num3.Cuba
- Pajaro.C.A,Sogo.M.C,Valbuena.R.L,Acea.N.B,Galoso.G.R,Gulias.P.A,Taboada.F.L,Gomez.R.D .(1992). Cancer medular de mama. Senologia y patología.vol5.Pp165-166.
- Palma.A.,Taboada.P.,Nervi.F.(2010).Medicina Paliativa y Cuidados Continuos.1 edicion.Santiago de Chile..P229-230.
- Pawlik.A,Wała.M,Hać.A,Felczykowska.A,Antosiewicz.A.(2012). Sulforaphene, an isothiocyanate present in radish plants, inhibits proliferation of human breast cancer cells.Estados Unidos.pp2
- Peiro,P.Lainez,M.(2016). Fitoterapia en la prevención y tratamiento del cáncer. Medicina Naturista.vol10.num2.p.89-93.
- Peralta.M.O.(2002).Cancer de mama en Chile: Datos epidemiológicos.Scieolo.vol67.num6.Santiago, Chile.Parr3-4

- Perez.J.M.G.,Muñoz.C.E.,Cortes.C.J.,(2013)Cáncer de mama.Barcelona  
 ,España.Editorial:Amat.Pp10-11
- Raspall.G.,(2001).Cirugia Maxilofacial.ed Panamericana.Buenos Aires, Argentina.P184
- Rodríguez ,N.Pérez, J.Iglesias ,J.Gallego, R.Veiga ,B. Cotelo, N.(2015). Actualidad de las plantas  
 medicinales en terapéutica. Currency of medicinal plants in therapy.vol4.num1.p.43-50
- Rogg.H(2000).Manejo integrado y control biológico de plagas y enfermedades.Ecuador
- Roura,L.C.,Codes,M.,Gascon,P.,Guillen,V.,Muñoz,M.,Olle,C.,Prats,M.,(2011).Hablemos de  
 cáncer de mama.AC.V.p6.
- Salazar,M.Peralta,C.Pastor,F.(2009).Tratado de psicofarmacología.2edicion.España.
- Sanchez.J.D.,Villeta.R.,Alcalde.J.,Ibarra.A.,Morales.C.,Abad.A.(1999).Carcinoma coloide de  
 mama, nuestra experiencia.Senologia y patología,vol12..P3
- Sánchez,R.Echneider,E.Martinez,G.Fonfach,C.(2008). Cáncer de mama Modalidades  
 terapéuticas y marcadores tumorales.Chile.p.59-61.
- Suarez.C.,Carcedo.L.M.,Medina.J.E.,Ortega.P.,Trinidad.J.(2007).Tratado de otorrinolaringología  
 y cirugía de cabeza y cuello.ed Panamericana.Edicion 2.Buenos Aires, Argentina.P11
- Villafuerte.D.D.,Torres.A.J.,Rodriguez.P.M.(2016)Carcinoma inflamatorio de  
 mama.Finlay.vol6.Num2.Pp150-151
- Vistisen,K.,Poulsen.H.E,Loft.S.(1992).Fireign compoundmetabolism capacity in man measured  
 from metabolites of dietary caffeine.Carcinogenesis 13.pp1561-1568.
- Visvanathan K.(2018). Study to Evaluate the Effect of Sulforaphane in Broccoli Sprout Extract  
 on Breast Tissue.Estados Unidos.

