



**FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD  
CARRERA MEDICINA**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO  
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**TEMA:**

**Aporte de la nutraceutica en el tratamiento integral  
de pacientes con cáncer de mama y cérvix.**

**AUTOR(ES)**

Vera Menéndez María Belén  
Forty Ostaiza Joselyn Nayely

**TUTOR**

Dr. Jordi Alberto Chonillo Franco

**MANTA - MANABI - ECUADOR**

**2024**

|                                                                                  |                                                                                            |                      |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
|  | NOMBRE DEL DOCUMENTO:<br>CERTIFICADO DE TUTOR(A).                                          | CÓDIGO: PAT-04-F-004 |
|                                                                                  | PROCEDIMIENTO: TITULACIÓN DE ESTUDIANTES DE GRADO BAJO LA UNIDAD DE INTEGRACIÓN CURRICULAR | REVISIÓN: 1          |
|                                                                                  |                                                                                            | Página 1 de 1        |

## CERTIFICACIÓN

En calidad de docente tutor de la Facultad de ciencias de la salud de la Universidad Laica "Eloy Alfaro" de Manabí, CERTIFICO:

Haber dirigido, revisado y aprobado preliminarmente el Trabajo de Integración Curricular bajo la autoría de la estudiante **VERA MENÉNDEZ MARÍA BELÉN**, legalmente matriculada en la carrera de medicina, período académico 2023(2), cumpliendo el total de 405 horas, cuyo tema del proyecto es **"APORTE DE LA NUTRACEÚTICA EN EL TRATAMIENTO INTEGRAL DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA Y CERVIX"**.

La presente investigación ha sido desarrollada en apego al cumplimiento de los requisitos académicos exigidos por el Reglamento de Régimen Académico y en concordancia con los lineamientos internos de la opción de titulación en mención, reuniendo y cumpliendo con los méritos académicos, científicos y formales, y la originalidad del mismo, requisitos suficientes para ser sometida a la evaluación del tribunal de titulación que designe la autoridad competente.

Particular que certifico para los fines consiguientes, salvo disposición de Ley en contrario.

Manta, 21 de diciembre del 2023

Lo certifico,



**DR. CHONILLO FRANCO JORDI ALBERTO**  
**Docente Tutor**

**Nota 1:** Este documento debe ser realizado únicamente por el/la docente tutor/a y será receptado sin enmendaduras y con firma física original.

**Nota 2:** Este es un formato que se llenará por cada estudiante (de forma individual) y será otorgado cuando el Informe de similitud sea favorable y además las fases de la Unidad de Integración Curricular estén aprobadas.

|                                                                                  |                                                                                            |                      |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
|  | NOMBRE DEL DOCUMENTO:<br>CERTIFICADO DE TUTOR(A).                                          | CÓDIGO: PAT-04-F-004 |
|                                                                                  | PROCEDIMIENTO: TITULACIÓN DE ESTUDIANTES DE GRADO BAJO LA UNIDAD DE INTEGRACIÓN CURRICULAR | REVISIÓN: 1          |
|                                                                                  |                                                                                            | Página 1 de 1        |

## CERTIFICACIÓN

En calidad de docente tutor de la Facultad de ciencias de la salud de la Universidad Laica "Eloy Alfaro" de Manabí, CERTIFICO:

Haber dirigido, revisado y aprobado preliminarmente el Trabajo de Integración Curricular bajo la autoría de la estudiante **FORTTY OSTAIZA JOSELYN NAYELY**, legalmente matriculada en la carrera de medicina, período académico 2023(2), cumpliendo el total de 405 horas, cuyo tema del proyecto es **"APORTE DE LA NUTRACEÚTICA EN EL TRATAMIENTO INTERAL DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA Y CERVIX"**.

La presente investigación ha sido desarrollada en apego al cumplimiento de los requisitos académicos exigidos por el Reglamento de Régimen Académico y en concordancia con los lineamientos internos de la opción de titulación en mención, reuniendo y cumpliendo con los méritos académicos, científicos y formales, y la originalidad del mismo, requisitos suficientes para ser sometida a la evaluación del tribunal de titulación que designe la autoridad competente.

Particular que certifico para los fines consiguientes, salvo disposición de Ley en contrario.

Manta, 21 de diciembre del 2023

Lo certifico,



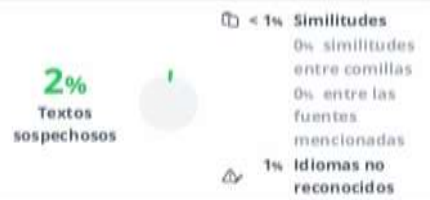
**DR. CHONILLO FRANCO JORDI ALBERTO**  
**Docente Tutor**

**Nota 1:** Este documento debe ser realizado únicamente por el/la docente tutor/a y será receptado sin enmendaduras y con firma física original.

**Nota 2:** Este es un formato que se llenará por cada estudiante (de forma individual) y será otorgado cuando el Informe de similitud sea favorable y además las fases de la Unidad de Integración Curricular estén aprobadas.



# Informe del proyecto de investigación para titulación de grado de las carreras de Ciencias de la Salud- VERA MARIA, FORTTY JOSELYN



Nombre del documento: Informe del proyecto de investigación para titulación de grado de las carreras de Ciencias de la Salud- VERA MARIA, FORTTY JOSELYN.pdf  
ID del documento: 11a171382017f3bab9edd1e2f974922c497272d3  
Tamaño del documento original: 921,74 kB  
Autores: []

Depositante: JORGE ALEXI LUCAS CHAVEZ  
Fecha de depósito: 11/2/2025  
Tipo de carga: Interface  
Fecha de fin de análisis: 11/2/2025

Número de palabras: 19,331  
Número de caracteres: 130,214

Ubicación de las similitudes en el documento:



## Fuentes con similitudes fortuitas

| N° | Descripciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Similitudes | Ubicaciones | Datos adicionales                      |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|----------------------------------------|
| 1  | Fortaleciendo la salud femenina la vacunación como escudo contra el c...<br>El documento proviene de mi grupo                                                                                                                                                                                                | < 1%        |             | Palabras idénticas: < 1% (21 palabras) |
| 2  | nutrideportivos.net   Probióticos y Rendimiento Deportivo; La Salud Intestinal com...<br><a href="https://nutrideportivos.net/nutricion-general-para-deportistas/probioticos-rendimiento-deportiv...">https://nutrideportivos.net/nutricion-general-para-deportistas/probioticos-rendimiento-deportiv...</a> | < 1%        |             | Palabras idénticas: < 1% (15 palabras) |
| 3  | www.doi.org   Potencialidades en los efectos de la acupuntura sobre la actividad de ...<br><a href="https://www.doi.org/10.1016/S1887-8369(12)70054-6">https://www.doi.org/10.1016/S1887-8369(12)70054-6</a>                                                                                                 | < 1%        |             | Palabras idénticas: < 1% (21 palabras) |
| 4  | www.darwynhealth.com   Factores de riesgo de cáncer: el impacto de la edad en el...<br><a href="https://www.darwynhealth.com/cancer-care/overview-of-cancer/risk-factors-for-cancer/age-as-risk...">https://www.darwynhealth.com/cancer-care/overview-of-cancer/risk-factors-for-cancer/age-as-risk...</a>   | < 1%        |             | Palabras idénticas: < 1% (20 palabras) |
| 5  | fitosanitariosweb.com   ¿Qué sucede si te expones al glifosato? Descubre sus efect...<br><a href="https://fitosanitariosweb.com/que-pasa-si-tocas-glifosato/">https://fitosanitariosweb.com/que-pasa-si-tocas-glifosato/</a>                                                                                 | < 1%        |             | Palabras idénticas: < 1% (11 palabras) |

## Declaración de autoría

Declaramos **MARÍA BELÉN VERA MENÉNDEZ** y **JOSELYN NAYELY FORTTY OSTAIZA**, en calidad de autores del presente trabajo de titulación, en la modalidad de PROYECTO DE INVESTIGACIÓN, con el tema: ***“Aporte de la nutraceútica en el tratamiento integral de pacientes con cáncer de mama y cérvix”***, es de nuestra exclusiva autoría, realizado como requisito previo a la obtención del título de Médico General en la Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí, el mismo que se ha desarrollado apegado a los lineamientos del Régimen Académico.

En virtud de lo expuesto, declaramos y nos responsabilizamos del contenido, veracidad y alcance científico del presente trabajo de titulación.

Manta, 21 de diciembre del 2023



**VERA MENÉNDEZ**  
**MARÍA BELÉN**  
**C.I: 1316084233**



**FORTTY OSTAIZA**  
**JOSELYN NAYELY**  
**C.I: 135070239**

## **Dedicatoria**

*Toma en cuenta a Dios en todas tus acciones, y Él te ayudará en todo.* Proverbios 3:5-6 (TLA). Este camino ha sido una aventura de esfuerzos y aprendizajes. Desde el principio, me propuse demostrarme a mí misma que podía lograr cada meta, aunque el camino a veces pareciera cuesta arriba. Hoy, al mirar hacia atrás, solo puedo sentir gratitud por las personas maravillosas que me han acompañado. A Dios, por guiarme con su luz y darme la fuerza para no rendirme. A mi papá, quien siempre estuvo presente con su respaldo constante, paciencia y amor; y a mi mamá, que me ayudó a poner los pies sobre la tierra cuando más lo necesitaba. A Doménica, mi hermana, que nunca dudó en tenderme una mano para cualquier favor, y a mi hermano Anthony, por estar presente. A mis abuelitos, María, Manuel y Alba, que con su sabiduría, amor y ejemplo diario me han enseñado que la vida es mejor cuando se vive con fe y bondad. De manera especial a Joel, quien fue pieza fundamental en la realización de este proyecto, por su compañía constante, su templanza, amor y su confianza en mí. A mis tíos; Ali, Richard, Betshabé y Paul, por estar presentes con su cariño y apoyo incondicional; a mi tía Solanda, por acogermme con generosidad cuando más lo necesité. A Edu, que me ayudó a mantenerme fuerte y enfocada. A mis amigas de la vida María de los Ángeles y Olga, que siempre supieron cómo alegrar el camino inclusive a la distancia; y a Joselyn, mi compañera, incansable en esta larga travesía. A mis docentes que con su compromiso y experiencia me supieron guiar hasta este día. A cada uno de ustedes, mi más sincero agradecimiento. Este logro no habría sido posible sin su apoyo, cariño y confianza.



**MARÍA BELÉN VERA MENÉNDEZ**

**CI 1316084233**

Manta, 21 de diciembre del 2023

## **Dedicatoria**

Una etapa importante en mi vida acaba de llegar a su fin, pero a la vez esto es solo el inicio de nuevos caminos y sueños que alcanzar. Con profundo amor y gratitud, quiero dedicar este logro a quienes han sido mi mayor inspiración y apoyo incondicional. Agradezco primero a Dios, por guiar cada uno de mis pasos, por darme fuerzas para superar obstáculos y continuar el camino y llenar mi vida de bendiciones.

A mis padres, por su amor, fortaleza y guía inquebrantable han sido la luz que ha iluminado mi camino. Su ejemplo y dedicación han sido el motor que me impulsó a seguir adelante. A mi hermano, que, aunque ya no esté físicamente a mi lado, vive en mi corazón. Su amor y recuerdo han sido mi refugio en los momentos más difíciles y mi fuerza para seguir adelante. Cada logro mío lleva también su esencia. A mi abuela, mis tías y mi prima, quienes iluminaron mi camino. Su apoyo incondicional han sido pilares fundamentales en este camino.

A mis amigos con quienes compartí esfuerzos, risas y aprendizajes hicieron que este camino sea aún más llevadero y por supuesto a mi compañera de tesis por su dedicación y por hacer de este desafío una travesía compartida. A mis docentes cuyas enseñanzas y guía enriquecieron mi formación

A cada uno de ustedes, gracias por ser parte.



---

**JOSELYN FORTTY OSTAIZA**

**CI: 1350702393**

Manta, 21 de diciembre del 2023

## Resumen

El cáncer de mama y cérvix son dos de las principales causas de mortalidad en mujeres a nivel global, con una elevada incidencia en países de ingresos medios y bajos. Los tratamientos convencionales, como la quimioterapia y radioterapia, si bien son fundamentales, suelen estar asociados con efectos adversos significativos que impactan la calidad de vida de los pacientes. En este contexto, la nutraceutica ha surgido como una alternativa complementaria prometedora debido a sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias e inmunomoduladoras. Esta investigación, basada en una revisión sistemática de la literatura, analiza el impacto de la suplementación con compuestos bioactivos como polifenoles, ácidos grasos omega-3 y vitaminas en pacientes con cáncer de mama y cérvix. Se evaluaron los beneficios potenciales en la reducción de efectos adversos, mejora en la respuesta a terapias convencionales y su viabilidad de implementación en el contexto ecuatoriano. Los resultados sugieren que ciertos nutraceuticos pueden contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes, aunque su efectividad varía según el tipo de compuesto, dosis y estadio de la enfermedad. Si bien la evidencia disponible destaca el potencial de los nutraceuticos en la oncología integrativa, es crucial contar con estudios clínicos más robustos para validar su eficacia y establecer guías de uso clínico. Asimismo, se identifican desafíos en la regulación, accesibilidad y educación sobre su implementación. Este estudio proporciona una base para futuras investigaciones y para la posible integración de estrategias nutricionales en el tratamiento oncológico.

**Palabras clave:** Nutraceutica, cáncer de mama, cáncer de cérvix, antioxidantes, oncología integrativa.

## **Abstract**

Breast and cervical cancer are two of the main causes of mortality in women globally, with a high incidence in middle- and low-income countries. Conventional treatments, such as chemotherapy and radiotherapy, although they are fundamental, are usually associated with significant adverse effects that impact the quality of life of patients. In this context, nutraceuticals have emerged as a promising complementary alternative due to their antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulatory properties. This research, based on a systematic review of the literature, analyzes the impact of supplementation with bioactive compounds such as polyphenols, omega-3 fatty acids and vitamins in patients with breast and cervical cancer. The potential benefits in reducing adverse effects, improving the response to conventional therapies and their feasibility of implementation in the Ecuadorian context were evaluated. The results suggest that certain nutraceuticals may contribute to improving the quality of life of patients, although their effectiveness varies depending on the type of compound, dose and stage of the disease. Although the available evidence highlights the potential of nutraceuticals in integrative oncology, it is crucial to have more robust clinical studies to validate their efficacy and establish clinical use guidelines. Likewise, challenges in regulation, accessibility and education about its implementation are identified. This study provides a basis for future research and for the possible integration of nutritional strategies into cancer treatment.

**Key words:** Nutraceutical, breast cancer, cervical cancer, antioxidants, integrative oncology.

## INDICE DEL CONTENIDO

|                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------|----|
| Resumen .....                                                     | 8  |
| Abstract .....                                                    | 9  |
| Título del Proyecto:.....                                         | 13 |
| Capítulo 1: Introducción.....                                     | 14 |
| 1.1 Planteamiento del problema.....                               | 15 |
| 1.2 Justificación.....                                            | 16 |
| 1.3 Objetivos de la investigación.....                            | 19 |
| 1.3.1 Objetivo General.....                                       | 19 |
| 1.3.2 Objetivos Específicos .....                                 | 19 |
| Capítulo 2: Fundamentación teórica .....                          | 20 |
| 2.1. Actualidad del cáncer .....                                  | 21 |
| 2.2 Carcinogénesis y progresión del cáncer .....                  | 22 |
| 2.2 Cáncer de mama.....                                           | 24 |
| 2.3 Cáncer de cérvix .....                                        | 27 |
| 2.4 Factores de riesgo .....                                      | 29 |
| 2.4.1 Factores de riesgo del cáncer de mama.....                  | 29 |
| 2.4.2 Factores de riesgo del cáncer de cérvix .....               | 31 |
| 2.5 Importancia de la dieta en la enfermedad .....                | 32 |
| 2.6 Composición bioactiva de alimentos en dietas saludables ..... | 36 |
| 2.7 Dieta y sociedad.....                                         | 37 |
| 2.7.1 Dieta en pacientes oncológicos .....                        | 38 |
| 2.8. Nutraceutica .....                                           | 40 |
| 2.9 Tratamiento del cáncer de mamá.....                           | 40 |
| 2.9.1 Cirugía .....                                               | 41 |

|                                                                                            |                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| 2.9.2 Terapias médicas adyuvantes .....                                                    | 42                               |
| 2.9.3 Radioterapia .....                                                                   | 43                               |
| 2.9.4 Quimioterapia: .....                                                                 | 43                               |
| 2.9.5 Terapia hormonal: .....                                                              | 44                               |
| 2.9.6 Terapia dirigida-biológica:.....                                                     | 44                               |
| 2.10 Tratamiento del cáncer de cérvix .....                                                | 44                               |
| 2.10.1 Cirugía.....                                                                        | 44                               |
| 2.10.2 Radioterapia .....                                                                  | 47                               |
| 2.10.3 Quimioterapia .....                                                                 | 47                               |
| 3.1 Tipo y diseño del estudio.....                                                         | 50                               |
| 3.2. Criterios de elegibilidad .....                                                       | 51                               |
| 3.2.1 Criterios de inclusión.....                                                          | 51                               |
| 3.2.2 Criterios de exclusión.....                                                          | 52                               |
| 3.3 Fuentes de información.....                                                            | 53                               |
| 3.4 Estrategias de búsqueda de la literatura.....                                          | 53                               |
| 3.5 Proceso de selección y recuperación de los estudios que cumplen los<br>criterios ..... | 53                               |
| 3.6 Valoración crítica de la calidad científica.....                                       | 55                               |
| 3.7 Plan de análisis de los resultados .....                                               | 55                               |
| 3.7.1 Selección y Evaluación de Estudios .....                                             | 55                               |
| 3.7.2 Clasificación de la Información .....                                                | 55                               |
| 3.7.3 Comparación de tratamientos.....                                                     | 56                               |
| 3.7.4 Identificación de Sesgos y Limitaciones .....                                        | 57                               |
| 3.7.5 Discusión e Interpretación de Hallazgos                                              | ¡Error! Marcador no<br>definido. |

|                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Capítulo 4: Descripción de resultados .....                                          | 58 |
| 4.1 Resultados del filtrado de información. ....                                     | 59 |
| 4.1.1 Impacto sobre el efecto de las dietas en el cáncer de mama y de<br>cervix..... | 59 |
| 4.1.2 Nutrientes y su impacto en el cáncer de mama y cervix. ....                    | 62 |
| 4.1.3 Selenio en linfedema y cáncer ginecológico:.....                               | 63 |
| 4.1.4 Vitaminas E y D en cáncer de mama y atrofia vaginal:.....                      | 64 |
| 4.1.5 Vitamina C y su relación con el cáncer:.....                                   | 66 |
| 4.1.6 Vitaminas e inmunoterapia: .....                                               | 67 |
| 4.1.7 Alimentos específicos y su papel en el cáncer de mama y de<br>cervix.....      | 68 |
| Capítulo 5: Discusión de los resultados.....                                         | 80 |
| Capítulo 6: Conclusiones y recomendaciones.....                                      | 85 |
| 6.1. Conclusiones.....                                                               | 86 |
| 6.2. Recomendaciones .....                                                           | 87 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....                                                     | 88 |

**Título del Proyecto:**

**Aporte de la Nutraceutica en el tratamiento integral de pacientes con cáncer de mama y cérvix.**

## **Capítulo 1: Introducción**

## **1.1 Planteamiento del problema**

El cáncer de mama y de cérvix son dos de los principales factores de mortalidad femenina a escala global y constituyen un reto considerable para los sistemas sanitarios. Según datos de 2020 publicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer de mama fue el más diagnosticado en mujeres, con más de 2,2 millones de casos. Por otro lado, el cáncer de cérvix representó cerca de 600,000 nuevos diagnósticos, presentando una elevada prevalencia en áreas con acceso restringido a servicios de prevención y tratamiento.

De acuerdo con Zaric *et al.*, (2021), los tratamientos tradicionales, como la quimioterapia y la radioterapia, son fundamentales para tratar estas patologías, aunque implican efectos secundarios graves que afectan la calidad de vida de las pacientes; adicionalmente, numerosos de estos tratamientos muestran una eficacia restringida en situaciones avanzadas o en subtipos de cáncer más severos, como el cáncer de mama triple negativo. Este escenario resalta la importancia de estrategias terapéuticas complementarias que no solo optimicen los resultados clínicos, sino que además reduzcan los efectos adversos relacionados.

En el complejo panorama del cáncer, existen muchos tipos diferentes que varían según el órgano afectado, y algunos son más comunes en la población que otros. Entre estos, destacan el cáncer de mama, pulmón, colorrectal y próstata. No obstante, merece ser resaltada la incidencia de aquellos casos ocasionados por infecciones oncogénicas, como el virus de la hepatitis o el papiloma humano, que representan aproximadamente el 30% de los casos de cáncer en países de ingresos bajos y medianos (Organización Mundial de la Salud, 2022; La Vecchia, 2017; Singh *et al.*, 2023). En este contexto, las estadísticas revelan una realidad predominante: a pesar de los avances en la detección temprana y el tratamiento del cáncer es necesario seguir fortaleciendo los programas de prevención y control, así como mejorar el acceso

a servicios de calidad para todas las personas, independientemente de su ubicación geográfica o situación socioeconómica. (Sung *et al.*, 2021)

La nutraceutica definida como el uso de compuestos bioactivos presentes en alimentos para promover la salud y prevenir enfermedades ha mostrado beneficios comprobados en diversas afecciones, como enfermedades cardiovasculares, diabetes y trastornos inflamatorios. Estos efectos positivos incluyen la modulación de procesos metabólicos, la reducción de la inflamación y la mejora de las funciones inmunológicas. En el contexto del cáncer específicamente en el tratamiento del cáncer de mama y de cervix, la nutraceutica podría desempeñar un papel complementario. Según Prasad *et al.* 2017, su inclusión junto con las terapias convencionales tiene el potencial de mejorar su eficacia, disminuir los efectos adversos y aumentar la calidad de vida de los pacientes. Esto plantea una interrogante importante: ¿Podrían los mismos mecanismos que benefician otras afecciones ser aplicados eficazmente para mejorar los resultados en el tratamiento del cáncer?

En este contexto, los nutraceuticos, entendidos como alimentos o elementos alimenticios con características medicinales, han surgido como una alternativa con gran potencial; compuestos bioactivos como los polifenoles (quercetina, curcumina, resveratrol) y ácidos grasos  $\omega$ -3 han evidenciado características antiinflamatorias, antioxidantes y antitumorales, lo que sugiere un potencial para enriquecer las terapias oncológicas tradicionales (Zaric *et al.*, 2021). No obstante, la ausencia de acuerdo y pruebas sistemáticas sobre su eficacia y seguridad restringe su aplicación clínica a gran magnitud.

## **1.2 Justificación**

El cáncer sigue siendo una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial, con más de 9,6 millones de muertes al año (Ferlay *et al.*, 2019). En este contexto, el uso de nutraceuticos ha surgido como una alternativa prometedora debido a sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, como lo han

demostrado investigaciones recientes (Maiuolo *et al.*, 2021; Giovannucci *et al.*, 2002).

En las últimas décadas, ha surgido un creciente interés en la integración de terapias de medicina complementaria y alternativa como parte fundamental del tratamiento del cáncer. Este interés se fundamenta en la necesidad de mejorar tanto la calidad de vida de los pacientes como los resultados de los tratamientos oncológicos convencionales. Los alimentos nutraceuticos han tomado relevancia, ya que contienen componentes bioactivos con propiedades farmacológicas que podrían ser beneficios para la salud. Sin embargo, en medio de este interés creciente, es esencial subrayar la importancia de respaldar la eficacia y seguridad de estas terapias complementarias con una sólida base de evidencia científica (Maiuolo *et al.*, 2021). En este sentido, la revisión sistemática se presenta como una herramienta crucial en este proceso. Permitiendo una evaluación crítica y exhaustiva de los estudios disponibles en la literatura científica, incluyendo la identificación de la calidad de la evidencia y la detección de tendencias en los resultados de investigaciones previas.

Uno de los aspectos más prometedores de esta investigación radica en el potencial de los alimentos nutraceuticos para mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer. Dado que la terapia contra el cáncer a menudo conlleva efectos secundarios que impactan significativamente en la calidad de vida de los pacientes, los alimentos nutraceuticos podrían desempeñar un papel fundamental en este contexto. Esto incluye, en primer lugar, la posibilidad de potenciar el efecto de remisión de las terapias oncológicas, así como la capacidad de reducir los efectos adversos de los tratamientos convencionales (Maiuolo *et al.*, 2021).

El estudio de los medicamentos nutraceuticos en el tratamiento del cáncer es esencial debido al efecto que estas patologías producen en la salud mundial y en los gastos de asistencia sanitaria; estos alimentos no solo brindan posibles ventajas para mitigar los efectos adversos de las terapias tradicionales, sino que también podrían ayudar a incrementar las tasas de remisión al potenciar los

efectos de estos tratamientos (Zaric *et al.*, 2021). Esto es especialmente significativo en zonas como Ecuador, donde el acceso a terapias avanzadas se ve restringido debido a las diferencias socioeconómicas y geográficas.

Además, en un escenario donde las terapias tradicionales frecuentemente resultan insuficientes para tratar la complejidad del cáncer, los nutraceuticos constituyen una opción asequible y culturalmente compatible; por ejemplo, la alimentación mediterránea, abundante en polifenoles y  $\omega$ -3, ha sido reconocida por el US News & World Report (2023) como una de las más saludables y podría ser modificada para incluir alimentos autóctonos que proporcionen compuestos bioactivos beneficiosos.

El propósito de esta revisión sistemática es investigar minuciosamente el papel de los nutraceuticos en el tratamiento complementario del cáncer. Buscamos comprender su potencial para aliviar la carga significativa que esta enfermedad representa tanto para los sistemas de atención médica como para la sociedad en su conjunto. En caso de que los alimentos nutraceuticos demuestren ser efectivos en este contexto, podríamos anticipar un impacto positivo en la atención médica, caracterizado por la reducción de costos, la disminución de los tiempos de espera y un aumento en las tasas de remisión.

## **1.3 Objetivos de la investigación**

### **1.3.1 Objetivo General**

- Explorar de manera crítica y sistemática el impacto terapéutico y potencial preventivo de los nutraceuticos en el manejo complementario del cáncer de mama y de cérvix, evaluando su eficacia, seguridad y viabilidad de incorporación en contextos nutricionales como el ecuatoriano, a partir de la evidencia científica disponible.

### **1.3.2 Objetivos Específicos**

1. Identificar los compuestos bioactivos más relevantes presentes en alimentos, dietas y suplementos con propiedades nutraceuticas utilizados en el tratamiento del cáncer de mama y cérvix.
2. Analizar la evidencia científica sobre la eficacia y seguridad del uso de nutraceuticos como coadyuvantes en pacientes con cáncer de mama y cérvix, especialmente en relación con parámetros clínicos como inflamación, fatiga, estado nutricional y calidad de vida.
3. Examinar el papel de dietas específicas seleccionadas por su puntaje 4/5 según el ranking de las listas de US News & World Report 2023 en la prevención o tratamiento del cáncer de mama y cervix, a través del análisis de sus componentes nutraceuticos.
4. Evaluar la posibilidad de integrar alimentos funcionales y compuestos nutraceuticos en la dieta ecuatoriana, considerando su disponibilidad local, beneficios para la salud y pertinencia cultural.

## **Capítulo 2: Fundamentación teórica**

## **2.1. Actualidad del cáncer**

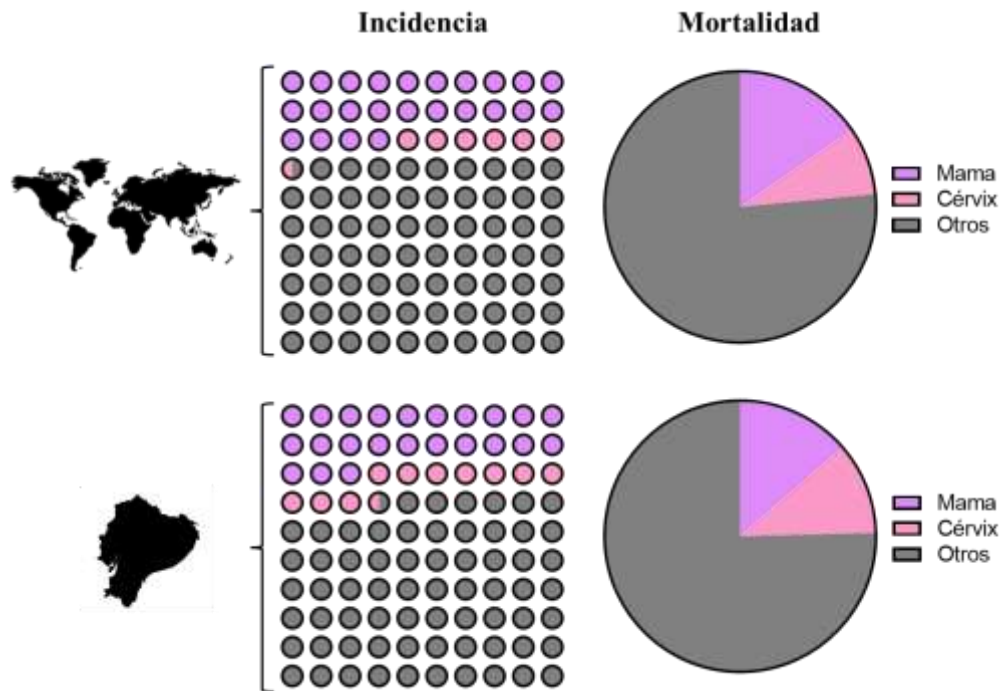
Dentro del ámbito médico, el cáncer se posiciona como un desafío de carácter urgente, que demanda una atención continua por parte de las comunidades científicas y médicas. Con una incidencia global que asciende a 20 millones de nuevos casos y aproximadamente 10 millones de defunciones asociadas, constituye una amenaza latente que plantea desafíos actuales y futuros para los servicios de salud pública (Mattiuzzi & Lippi, 2019; Organización Mundial de la Salud, 2022).

Esta revisión se enmarca en la lucha contra el cáncer, enfocándose principalmente en el impacto de los cánceres femeninos más frecuentes en la población ecuatoriana: el cáncer de mama y el cáncer de cérvix, que ocupan los primeros lugares en los índices de mortalidad según el proyecto de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés), (GLOBOCAN, 2022).

El cáncer de mama se ha convertido en la principal causa de mortalidad femenina a nivel global, superando incluso al cáncer de pulmón, según datos de la OMS (2022). Esta neoplasia representa el 11,6% de todos los casos de cáncer a nivel mundial, y se posiciona como la cuarta causa de muerte por cáncer en mujeres, con más de 600.000 defunciones anuales, lo que equivale al 9,3% del total de muertes por cáncer (Figura 1). Se estima que para el año 2040, la incidencia de casos de cáncer de mama ascenderá a 3 millones, con un millón de defunciones anuales, como consecuencia del crecimiento y envejecimiento de la población (Arnold, 2022).

En cuanto al cáncer de cérvix, si bien su incidencia es menor en comparación con el cáncer de mama, con una incidencia cercana al 7%, su tasa de mortalidad va en aumento, alcanzando casi 350.000 casos anuales, lo que representa aproximadamente el 8% del total de muertes por cáncer a nivel global. En países con ingresos per cápita moderados, como Ecuador, las estadísticas de GLOBOCAN (2022), muestran datos similares, con una

incidencia de cáncer de mama que alcanza el 23% de todas las neoplasias diagnosticadas en el país y una mortalidad cercana al 14% del total de muertes por cáncer. Mientras tanto, el cáncer de cérvix representa alrededor del 10,5% en incidencia y el 11% en mortalidad, como se muestra en la Figura 1.



**Figura 1. Comparación actualizada (marzo, 2024) de incidencia y mortalidad de cáncer de mama y cérvix en Ecuador frente al panorama global.** Gráfica que sintetiza los datos epidemiológicos más recientes provistos por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) de la Organización Mundial de la Salud, conforme a la compilación efectuada en GLOBOCAN (2022) (versión 1.1). Adicionalmente, los porcentajes exhibidos se calculan en función del conjunto total de diagnósticos confirmados y de fallecimientos atribuibles a cada categoría oncológica específica.

## 2.2 Carcinogénesis y progresión del cáncer

La carcinogénesis es un proceso multifásico en el que una célula normal adquiere progresivamente alteraciones genéticas y epigenéticas que conducen a su transformación maligna. Estas alteraciones afectan genes clave involucrados en la regulación del ciclo celular, la reparación del ADN y la respuesta apoptótica. El cáncer, por tanto, es un conjunto de enfermedades de origen genético que se desarrolla a lo largo del tiempo, y su agravamiento resulta

del acúmulo de mutaciones somáticas, lo que explica su mayor incidencia en edades avanzadas (Ostroverkhova *et al.*, 2023; Seyfried & Shelton, 2010).

Hanahan en su última revisión 2022 describe varias "señales" distintivas del compartimiento carcinogénico, desentrañando los mecanismos complejos y variados que fundamentan la progresión del cáncer. Entre estas características, las células cancerosas pueden proliferar de manera autónoma sin estímulos externos, resistir señales que inhiben su crecimiento y evadir la apoptosis, lo que les permite mantener su ciclo celular activo, regresar a estados menos diferenciados y contribuir a la progresión tumoral.

Otro sello es el potencial replicativo ilimitado, donde las células continúan dividiéndose a pesar de anomalías genómicas, favorecido por la activación de la telomerasa, mientras que la angiogénesis sostenida permite la formación de nuevos vasos sanguíneos para satisfacer las altas demandas metabólicas del tumor (Serrano *et al.*, 2020; Hanahan, 2022).

Finalmente, la capacidad de invasión tisular y metástasis marca un punto crítico en la progresión del cáncer. Este proceso implica la activación de la transición epitelio-mesenquimatosa (TEM), que confiere a las células tumorales una mayor capacidad migratoria e invasiva. Una vez en circulación, estas células pueden resistir el estrés del microambiente, evadir el sistema inmune y colonizar órganos distantes, formando nuevos tumores. Dado que el cáncer metastásico es responsable de hasta el 90% de las muertes oncológicas, representa un desafío terapéutico significativo, con aproximadamente 1,500 muertes diarias a nivel global (Zheng *et al.*, 2023). Investigaciones como la de Dattoli *et al.* 2009 han demostrado que incluso volúmenes tumorales clínicamente indetectables pueden generar metástasis; por ejemplo, en cáncer de mama con tumores primarios de 3.5 cm, el 50% de los pacientes desarrolló enfermedad metastásica, subrayando la agresividad del cáncer incluso en etapas tempranas.

En la actualidad, se ha evidenciado que las características del cáncer no son homogéneas dentro del tumor, sino que varían espacialmente según su

localización. En la periferia tumoral, las células senescentes activan mecanismos de evasión inmune para sobrevivir, mientras que en el núcleo del tumor predomina una intensa reprogramación epigenética que favorece su agresividad. Estos hallazgos refuerzan la idea de que el cáncer no es solo una proliferación descontrolada de células malignas, sino un ecosistema dinámico en el que la interacción con el microambiente juega un papel clave en su progresión y resistencia a los tratamientos, abriendo nuevas posibilidades terapéuticas dirigidas no solo a las células tumorales, sino también a su entorno (Sibai *et al.*, 2023)

2.2 Cáncer de mama

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea caracterizada por su variabilidad biológica, lo que implica diferencias en su comportamiento clínico, respuesta terapéutica y origen. Se clasifica según la presencia de receptores en sus células, siendo los más relevantes los receptores de estrógeno (ER), receptores de progesterona (PR) y la proteína HER2. La expresión de estos receptores permite diferenciar varios subtipos moleculares, como se detalla en la Tabla 1 (Palmero Picazo *et al.*, 2021).

Tabla 1. Clasificación de los subtipos de Cáncer de Mama basados en perfiles de expresión genética

| Subtipo                               | ER Y PR          | HER2                  | Índice de Proliferación (por Ki-67) | Pronóstico                                                                       |
|---------------------------------------|------------------|-----------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Luminal A                             | ER y PR Positivo | Negativo              | Bajo (<20%)                         | Mejor pronóstico, crecimiento lento, baja tasa de recurrencia                    |
| Luminal B<br>Luminal B/ HER2 negativo |                  | Positivo/<br>Negativo | Alto (≥20%)                         | Peor pronóstico que Luminal A, mayor agresividad y tasa de proliferación celular |
| HER2+                                 |                  | Positivo              | Alto (≥20%)                         | Pronóstico intermedio, alto riesgo de recurrencia si no se trata adecuadamente   |

|                 |                  |          |                      |                                                              |
|-----------------|------------------|----------|----------------------|--------------------------------------------------------------|
| Triple negativo | ER y PR negativo | Negativo | Alto ( $\geq 20\%$ ) | Peor pronóstico, alta tasa de recurrencia, rápida progresión |
|-----------------|------------------|----------|----------------------|--------------------------------------------------------------|

**Tabla 1** Esta tabla resume las características de los subtipos más comunes: Luminal A, Luminal B (HER2 positivo y negativo), HER2+ y Triple negativo. Los biomarcadores moleculares incluyen ER, PR y HER2, así como el índice de proliferación celular medido por Ki-67. El subtipo Luminal A presenta el mejor pronóstico debido a su baja tasa de proliferación y alta respuesta a la terapia hormonal. En contraste, los subtipos Luminal B, HER2+ y Triple negativo muestran índices de proliferación más altos y pronósticos más desfavorables, requiriendo abordajes terapéuticos más agresivos. Esta clasificación molecular es esencial para personalizar el tratamiento y mejorar los resultados clínicos de las pacientes con cáncer de mama (Palmero Picazo et al., 2021; Álvarez Hernández et al., 2019).

Desde el punto de vista histológico, el cáncer de mama se divide en no invasivo (o in situ) e invasivo. El carcinoma no invasivo representa aproximadamente el 25% de los casos y se localiza en los conductos o lobulillos mamarios sin invadir tejidos adyacentes. Dentro de esta categoría se encuentran:

- **Carcinoma lobulillar in situ (CLIS):** Hallazgo incidental en biopsias mamarias donde células anómalas proliferan dentro de los lobulillos sin invadir el tejido circundante. No se considera un cáncer propiamente dicho, pero su presencia indica un mayor riesgo de desarrollar cáncer invasivo en el futuro (American Cancer Society, 2022).
- **Carcinoma ductal in situ (DCIS):** También denominado carcinoma intraductal o cáncer de mama en etapa 0, se caracteriza por la proliferación de células malignas dentro de los conductos mamarios sin infiltración en el tejido mamario adyacente. Aunque no es invasivo, puede progresar a carcinoma ductal invasivo si no se trata adecuadamente (American Cancer Society, 2021b).

Por otro lado, el cáncer de mama invasivo representa el 75% de los casos y se caracteriza por la diseminación de las células tumorales más allá de su sitio de origen. Los tipos más comunes son:

- **Carcinoma ductal invasivo:** El subtipo más frecuente, originado en el epitelio de los conductos mamarios, con capacidad de invadir el tejido

mamario circundante y, eventualmente, diseminarse a otros órganos (Grimm *et al.*, 2022).

- **Carcinoma lobulillar invasivo:** Se origina en los lobulillos mamarios y, al igual que el carcinoma ductal invasivo, tiene potencial de metástasis a ganglios linfáticos y otros órganos (Grimm *et al.*, 2022).

Si bien el cáncer de mama puede tener un origen hereditario, esto ocurre en solo el 5-10% de los casos. La mayoría de los tumores surgen de mutaciones adquiridas a lo largo de la vida, producto de factores ambientales y biológicos que alteran genes específicos involucrados en la regulación del crecimiento celular (Torrades, 2020).

El cáncer de mama se ve influenciado por diversos factores fisiopatológicos, siendo las mutaciones genéticas uno de los factores clave en su desarrollo. Los genes BRCA1 y BRCA2, conocidos como supresores de tumores, son fundamentales en la reparación del ADN, particularmente durante la replicación celular. Cuando estos genes presentan mutaciones, la capacidad de reparación del ADN se ve comprometida, lo que facilita la acumulación de alteraciones genéticas y aumenta significativamente el riesgo de desarrollar cáncer de mama. De hecho, las mujeres portadoras de mutaciones en estos genes tienen una alta penetrancia y desarrollan la enfermedad a edades más tempranas (Astorga-Ramírez *et al.*, 2022).

Por otro lado, otros genes como TP53, PTEN, y CDH1, que también están involucrados en la regulación del ciclo celular y la reparación del ADN, pueden estar alterados en diferentes tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de mama. Sin embargo, estas mutaciones tienden a tener un impacto menos severo en comparación con BRCA1 y BRCA2, y su penetrancia es moderada. A pesar de esto, su presencia sigue elevando el riesgo de cáncer y justifica la implementación de estrategias de vigilancia específicas (Astorga-Ramírez *et al.*, 2022). Además, mutaciones en otros genes como CHEK2, ATM, NBN, y PALB2, también se asocian con un mayor riesgo de cáncer de mama, aunque con una penetrancia más baja en comparación con las de alto riesgo (Couch *et al.*, 2017).

Además, se ha observado que la activación anómala de ciertas vías de señalización celular, como la vía PI3K/AKT y la ruta Ras-Raf-MEK-ERK, contribuye al crecimiento celular descontrolado y la resistencia a la apoptosis, favoreciendo la progresión tumoral. Factores hormonales, como la exposición prolongada a estrógenos y la sobreexpresión de leptina en el tejido adiposo mamario, también juegan un papel importante en la proliferación celular y el desarrollo del cáncer de mama (Palmero Picazo *et al.*, 2021).

En conjunto, el cáncer de mama resulta de la interacción entre factores genéticos y ambientales. Las mutaciones en los genes supresores de tumores, junto con influencias externas como el estilo de vida y la exposición a agentes carcinógenos, alteran los mecanismos de control celular, facilitando tanto el desarrollo del tumor como su posible diseminación (Marzo Castillejo *et al.*, 2022).

### **2.3 Cáncer de cérvix**

El principal factor desencadenante del cáncer de cérvix es el virus del papiloma humano (VPH), especialmente los tipos 16 y 18, responsables del 70% de los casos (Alfaro López *et al.*, 2020). Aunque existen más de 120 tipos de VPH, solo los de alto riesgo pueden persistir durante años y provocar alteraciones celulares que derivan en cáncer (Instituto Nacional del Cáncer, 2018). La transmisión del VPH ocurre principalmente a través de la actividad sexual, siendo común que la mayoría de las personas se infecten poco después de iniciar su vida sexual activa (Alfaro López *et al.*, 2020).

El VPH pertenece a la familia *Papovaviridae* y se caracteriza por un ADN de doble cadena. Está compuesto principalmente por las proteínas L1, que forma la cápside viral, y L2, que interviene en la entrada del virus y la estabilidad. En su ciclo de vida, el VPH infecta las células basales del epitelio, especialmente en áreas de transición como la unión entre el epitelio exo y endocervical. A medida que las células se diferencian, el virus se replica, alterando el ciclo celular y promoviendo la división descontrolada, lo que aumenta el riesgo de cáncer (Toro-Montoya & Tapia-Vela, 2021).

Los tipos de VPH de alto riesgo emplean diversas estrategias para evadir la respuesta inmune. Inhiben la presentación de antígenos virales e interfieren con las vías de señalización del interferón, lo que disminuye la respuesta inmune innata (Stanley, 2010). Además, las proteínas virales E6 y E7 inactivan las proteínas supresoras de tumores como p53 y Rb, facilitando la replicación viral y contribuyendo a la transformación maligna de las células infectadas (Crosbie *et al.*, 2013). Esta capacidad de persistir y eludir la respuesta inmune es clave en la carcinogénesis cervical (Doorbar *et al.*, 2017).

Histológicamente, el cáncer cervical se clasifica principalmente en carcinoma de células escamosas, que representa el 80% de los casos y se origina de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado. El adenocarcinoma cervical, que constituye alrededor del 10-15% de los casos, se desarrolla de lesiones precursoras conocidas como adenocarcinoma in situ (Abrahantes *et al.*, 2019). Aunque el carcinoma de células escamosas es el más común, el adenocarcinoma se caracteriza por la presencia de ramas glandulares y puede originarse en células glandulares endometrioides, endocervicales o similares al tipo intestinal (Vela *et al.*, 2019).

Si bien la mayoría de las mujeres sexualmente activas están en riesgo de contraer VPH, el 90% de las infecciones se resuelven espontáneamente sin causar efectos secundarios. Sin embargo, alrededor del 5% de las infecciones progresan a neoplasia intraepitelial cervical (CIN) de grado 2 o 3, y solo un 20% de esas lesiones avanzarán a cáncer cervical invasivo en 5 años, con una progresión del 40% a los 30 años (Arévalo *et al.*, 2017).

La carcinogénesis cervical es multifactorial; factores como el uso prolongado de anticonceptivos orales, el tabaquismo, la inmunosupresión (por ejemplo, en mujeres con VIH/SIDA) y una dieta deficiente en frutas y verduras incrementan el riesgo de desarrollar cáncer cervical. Además, las mujeres con antecedentes familiares de cáncer cervical y aquellas con bajos ingresos, que tienen acceso limitado a servicios de salud, también están en mayor riesgo

(American Cancer Society, 2020; Asangbeh-Kerman *et al.*, 2024; Ndiaye *et al.*, 2023).

La prevención del cáncer cervical se centra en la vacunación contra el VPH y las pruebas regulares de detección, como la citología cervical (Papanicolaou) y la prueba del VPH. La vacuna contra el VPH ha demostrado ser altamente efectiva para prevenir las infecciones por los tipos de VPH de alto riesgo, y su administración en adolescentes antes de la actividad sexual es una estrategia crucial para reducir la incidencia de cáncer cervical en el futuro (OMS, 2021).

El diagnóstico temprano mediante el Papanicolaou y la prueba del VPH permite detectar lesiones precoces, como la neoplasia intraepitelial cervical (CIN), que pueden ser tratadas antes de que progresen a cáncer. Las mujeres deben realizarse estas pruebas a partir de los 21 años, y en algunos casos, las pruebas de detección pueden realizarse cada tres a cinco años, dependiendo de los antecedentes médicos y el riesgo individual (American Cancer Society, 2020).

## **2.4 Factores de riesgo**

### **2.4.1 Factores de riesgo del cáncer de mama**

El cáncer de mama es una enfermedad compleja y multifactorial que representa una importante carga para la salud pública. Diversos factores, que van desde los genéticos hasta los ambientales y relacionados con el estilo de vida, influyen en el desarrollo de esta patología. Comprender la interacción de estos factores es esencial para una prevención eficaz y una gestión adecuada (Winters *et al.*, 2017).

- **Edad y Factores Reproductivos**

La relación entre la edad y los eventos reproductivos es crucial en el contexto del cáncer de mama. La edad avanzada al momento del primer parto, el matrimonio y la menopausia está asociada con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. En particular, la menopausia tardía prolonga la exposición a los

estrógenos, que desempeñan un papel clave en la carcinogénesis mamaria (Starek-Świechowicz *et al.*, 2021).

- **Estilo de Vida y Nutrición**

Los hábitos de vida, como la dieta y la actividad física, son factores determinantes en la etiología del cáncer de mama. Dietas ricas en grasas animales y pobres en frutas y verduras, junto con la falta de actividad física, se han vinculado con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad (Buja *et al.*, 2020).

- **Obesidad y Consumo de Alcohol**

La obesidad, particularmente después de la menopausia, es un factor de riesgo significativo. El exceso de tejido adiposo promueve la producción de estrógenos, lo que puede estimular el crecimiento tumoral en el tejido mamario. De igual manera, el consumo de alcohol, incluso de forma moderada, está asociado con un aumento del riesgo de cáncer de mama, lo que subraya la importancia de mantener un peso saludable y moderar el consumo de bebidas alcohólicas (Starek-Świechowicz *et al.*, 2021)

- **Uso de Anticonceptivos Hormonales y Terapia de Reemplazo Hormonal**

Si bien los anticonceptivos hormonales y la terapia de reemplazo hormonal (TRH) tienen beneficios en salud reproductiva y menopáusica, su uso prolongado se ha relacionado con un mayor riesgo de cáncer de mama. Estas terapias hormonales pueden alterar el equilibrio hormonal del cuerpo, favoreciendo el desarrollo de tumores mamarios (Ifeanyi *et al.*, 2024).

- **Historia Personal y Familiar**

El antecedente personal de cáncer de mama es un factor de riesgo importante, ya que las mujeres que han tenido esta enfermedad tienen un mayor riesgo de recurrencia. Además, la presencia de cáncer de mama en familiares cercanos, como madres o hermanas, sugiere una predisposición genética, lo que aumenta el riesgo individual de desarrollar la enfermedad (Ferlay J, 2020).

- **Mutaciones Genéticas**

Las mutaciones hereditarias en los genes BRCA1 y BRCA2 son factores de riesgo bien establecidos para el cáncer de mama. Estas alteraciones genéticas aumentan significativamente la probabilidad de desarrollar la enfermedad, especialmente en mujeres jóvenes. Además, las mujeres portadoras de estas mutaciones tienen un riesgo más alto de desarrollar tumores en ambos senos (Ifeanyi *et al.*, 2024; Baretta *et al.*, 2016; Chen *et al.*, 2020).

#### **2.4.2 Factores de riesgo del cáncer de cérvix**

Según la American Cancer Society, el factor de riesgo más importante del cáncer de cérvix es la infección por el virus del papiloma humano (VPH) y a esta se le suman otros factores como: hábitos sexuales y factores reproductivos, tabaquismo, sistema inmunitario débil o comprometido, uso prolongado de anticonceptivos orales y alimentación.

- **Virus del Papiloma Humano**

El VPH es la infección más prevalente en el sistema reproductivo y una de las principales causas de infecciones de transmisión sexual a nivel mundial. Se han identificado más de 200 cepas diferentes de VPH, muchas de las cuales son inofensivas. Sin embargo, los tipos de VPH oncogénicos o de alto riesgo, como los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 58, 59, 68, 73 y 82, son los responsables de la mayoría de los casos de cáncer cervical. En efecto, prácticamente todos los casos de cáncer cervical son consecuencia de una infección crónica por VPH (Okunade *et al.*, 2019).

- **Hábitos sexuales**

La actividad sexual influye significativamente en el riesgo de adquirir una infección por VPH de alto riesgo. Las personas que han tenido múltiples parejas sexuales tienen un mayor riesgo de infectarse con VPH. Del mismo modo, mantener relaciones sexuales con una pareja que ha tenido múltiples compañeros sexuales también aumenta la probabilidad de contagio (Okunade *et al.*, 2019).

- **Respuesta inmune suprimida**

Los individuos con un sistema inmunológico comprometido, como aquellos con VIH o que han recibido un trasplante renal, tienen un mayor riesgo de contraer y desarrollar infecciones por VPH. En el caso del trasplante renal, los pacientes reciben tratamientos inmunosupresores para prevenir el rechazo del injerto, lo que debilita su sistema inmunológico y aumenta la susceptibilidad a infecciones persistentes. Por su parte, las personas con VIH experimentan inmunosupresión, lo que las hace más vulnerables a una variedad de infecciones, incluido el VPH (Slagter *et al.*, 2022; Okunade *et al.*, 2019; Suarez-Zdunek *et al.*, 2024; Konstantinidou *et al.*, 2000).

- **Tabaquismo**

El tabaquismo es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de cáncer cervical, no solo debido a la supresión de la respuesta inmunitaria local, sino también por la actividad mutagénica de los componentes del tabaco en las células del cérvix. Esto contribuye a la persistencia del VPH y a cambios malignos en el tejido cervical. Aunque el tabaquismo es considerado uno de los factores de riesgo más importantes para las enfermedades cervicales de alto grado, su relación con las enfermedades cervicales de bajo grado es mínima o inexistente (Okunade *et al.*, 2019).

## **2.5 Importancia de la dieta en la enfermedad**

La dieta, entendida como los hábitos alimenticios habituales, es crucial para la salud, ya que aporta nutrientes esenciales como vitaminas, minerales, proteínas y grasas, los cuales influyen en varios procesos fisiológicos y metabólico (Bray & Champagne, 2019). La dieta es una fuente esencial de nutrientes esenciales, como vitaminas, minerales, proteínas y grasas, que desempeñan un rol esencial en la regulación de numerosos procesos fisiológicos y metabólicos. La cantidad, calidad y composición de los alimentos consumidos, junto con la sincronización de las comidas, tienen un impacto significativo en la salud humana y en el curso de diversas enfermedades como trastornos

neurodegenerativos, enfermedades autoinmunes, cardiovasculares y trastornos metabólicos (Beam *et al.*, 2021).

A nivel global, existe una amplia variedad de dietas que se ven influenciadas por factores culturales, preferencias personales y restricciones médicas como alergias, intolerancia o enfermedades crónicas (Parra *et al.*, 2020). Algunas dietas populares incluyen:

Una de las dietas más destacadas es la dieta mediterránea, conocida por su énfasis en el consumo de alimentos frescos, como pescado, legumbres, frutos secos, cereales integrales, frutas y vegetales de temporada. Este patrón alimentario es especialmente reconocido por sus beneficios en la salud cardiovascular debido a la presencia del aceite de oliva virgen extra, que aporta ácidos grasos monoinsaturados, y por su contenido en antioxidantes y fibra. Esta dieta no solo ayuda a prevenir enfermedades como las cardiovasculares y metabólicas, sino que también puede reducir el riesgo de ciertos tipos de cáncer y de trastornos neurodegenerativos, como el Alzheimer. Además, es rica en biocompuestos como los ácidos grasos  $\omega$ -3 y polifenoles, los cuales tienen propiedades antiinflamatorias y antioxidantes que contribuyen al bienestar general (Guasch-Ferré & Willett, 2021).

También una dieta que ha tomado relevancia en las últimas décadas ha sido la dieta cetogénica (Keto), que se basa en un consumo bajo de carbohidratos y alta en grasas saludables, diseñada para inducir un estado metabólico llamado cetosis, donde el cuerpo quema grasa en lugar de carbohidratos como fuente principal de energía. Este enfoque ha sido utilizado principalmente para el control de la epilepsia, pero también se ha popularizado por sus beneficios potenciales en la pérdida de peso, el control del azúcar en la sangre (especialmente en personas con diabetes tipo 2), y la mejora de los niveles de colesterol HDL. Sin embargo, esta dieta puede no ser adecuada para todos y requiere supervisión médica, ya que puede afectar la función renal o cardiovascular en algunas personas (McGaugh & Barthel, 2022).

La dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), diseñada para reducir la presión arterial, comparte muchos principios con la dieta mediterránea, pero con un enfoque más específico en la reducción del sodio y el consumo de lácteos bajos en grasa. Este régimen alimentario promueve una ingesta elevada de frutas, vegetales y legumbres, combinada con una estricta limitación de alimentos procesados, carnes rojas y azúcares añadidos. Los biocompuestos presentes en esta dieta, como el potasio, magnesio y calcio, son esenciales para controlar la presión arterial y mejorar el perfil lipídico, contribuyendo a la prevención de enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2 e incluso la pérdida de peso (Zou *et al.*, 2023).

La dieta paleo, también conocida como la "dieta del hombre de las cavernas", se basa en los principios de los patrones alimentarios de los cazadores-recolectores, eliminando los alimentos procesados, los granos y los productos lácteos. En su lugar, promueve el consumo de carne magra, pescado, frutas, verduras, nueces y semillas. La premisa detrás de esta dieta es que nuestros cuerpos están mejor adaptados para digerir los alimentos que nuestros ancestros consumían antes de la agricultura. Aunque es rica en proteínas y fibra, algunos expertos advierten sobre los riesgos de una dieta demasiado estricta, ya que puede carecer de ciertos nutrientes esenciales como calcio, fibra proveniente de granos y legumbres, y puede ser alta en grasas saturadas (Pitt, 2016).

Por otro lado, la dieta flexitariana se ha popularizado como una opción más flexible que combina los principios de la dieta vegetariana con el consumo ocasional de carnes magras. Al reducir el consumo de productos animales, esta dieta favorece alimentos de origen vegetal, tales como frutas, vegetales, legumbres y granos enteros, lo que ayuda a reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2 y ciertos tipos de cáncer. Además, su enfoque de moderación y adaptabilidad hace que sea una opción atractiva para aquellos que buscan mejorar su salud y, al mismo tiempo, contribuir a la sostenibilidad ambiental (Rodríguez Hernández, 2022).

Otra dieta relevante es la TLC (Therapeutic Lifestyle Changes), que se centra en la reducción del colesterol LDL, con el objetivo de disminuir el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Esta dieta limita el consumo de grasas saturadas y colesterol dietético, incorporando grandes cantidades de fibra soluble, esteroides vegetales y grasas saludables. Los alimentos clave en esta dieta incluyen avena, frijoles, frutos secos y pescado graso, que ayudan a bloquear la absorción del colesterol en el intestino, favoreciendo un perfil lipídico saludable y la prevención de dislipidemia (Singhato *et al.*, 2024).

Por último, la dieta antiinflamatoria, inspirada en los principios de la dieta mediterránea y promovida por el Dr. Andrew Weil, se centra en combatir la inflamación crónica, un factor clave en el envejecimiento y el desarrollo de enfermedades crónicas. Esta dieta favorece el consumo de alimentos ricos en antioxidantes y compuestos antiinflamatorios, como el té verde, el chocolate negro, la cúrcuma, el jengibre y el ajo, además de grasas saludables provenientes del aceite de oliva, aguacate y pescados ricos en  $\omega$ -3. Al reducir la inflamación, esta dieta ayuda a prevenir enfermedades como artritis, enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2 y Alzheimer, además de mejorar la energía, el estado de ánimo y promover un envejecimiento saludable. (Weil, 2024).

La diversidad alimentaria del Ecuador refleja las características culturales y geográficas de sus regiones. En la costa, la dieta se basa en mariscos, pescados, frutas tropicales como plátano, mango, piña y maracuyá, además de alimentos básicos como el arroz y el maíz, con el aceite de palma y las legumbres (frijoles y garbanzos) como ingredientes tradicionales. En la sierra, la papa constituye el alimento principal, acompañada de granos y legumbres como maíz, frijoles, lentejas y chochos, además de carnes como res, cerdo y cuy. No obstante, se complementa con productos lácteos como queso y leche. En la Amazonía, la dieta incluye yuca, plátano, pescados de río, frutos secos, semillas, hierbas, plantas medicinales y carne de caza, reflejando una alimentación ligada a los recursos naturales disponibles. Sin embargo, a pesar de esta riqueza,

Ecuador enfrenta desafíos nutricionales como la desnutrición crónica infantil en la sierra, el sobrepeso y la obesidad en las zonas urbanas, y deficiencias de micronutrientes en diversas poblaciones. Promover una alimentación saludable y sostenible, basada en los alimentos locales y tradicionales, es fundamental para garantizar el bienestar de los ecuatorianos (Documento Técnico de las Guías Alimentarias Basadas en Alimentos (GABA) del Ecuador, FAO 2021).

## **2.6 Composición bioactiva de alimentos en dietas saludables**

Los biocompuestos son sustancias naturales presentes en los alimentos que, aunque no son nutrientes esenciales, tienen un impacto significativo en la salud humana. Estos compuestos bioactivos, al influir positivamente en varios procesos fisiológicos, van más allá de la nutrición básica. Poseen propiedades como la acción antioxidante, antiinflamatoria y moduladora del sistema inmune, desempeñando un papel clave en la prevención de enfermedades crónicas y el mantenimiento del bienestar general. Gracias a sus efectos protectores, contribuyen al equilibrio del organismo y pueden reducir el riesgo de diversas enfermedades asociadas con el envejecimiento y desequilibrios metabólicos (Parikh *et al.*, 2018; Cuffaro *et al.*, 2023).

En este contexto, se ha demostrado que ciertos alimentos, como las verduras, legumbres, frutas y frutos secos, son fuentes ricas de estos compuestos bioactivos, que incluyen flavonoides, terpenos, fitoesteroles y ácido fítico. Estos componentes no solo aportan beneficios antioxidantes y antiinflamatorios, sino que también favorecen la salud digestiva, cardiovascular e inmunológica (Us-Medina *et al.*, 2020).

Las frutas, que también forman parte fundamental de estas dietas, aportan flavonoides, terpenos y licopeno, compuestos antioxidantes que protegen el cuerpo del daño celular y combaten la inflamación. Los frutos secos son otra fuente valiosa de fenoles, flavonoides, fitoesteroles y ácido fítico, que ayudan a prevenir el daño oxidativo y refuerzan el sistema inmunológico (Montero *et al.*, 2022).

Los granos enteros, como la avena y el trigo integral, aportan fibra dietética, vitaminas del complejo B y minerales como el hierro, zinc y magnesio. Estos componentes son fundamentales para la regulación digestiva y el control del colesterol (Aránzazu *et al.*, 2022). El pescado, especialmente el que contiene ácidos grasos  $\omega$ -3 (como sardinas, caballa y salmón), es clave en estas dietas, pues los  $\omega$ -3 contribuyen a la salud cardiovascular, reduciendo el colesterol LDL y mejorando la función de los vasos sanguíneos (Cañada Millán *et al.*, 2021).

Alimentos adicionales, como el vino tinto, el aceite de oliva, el chocolate amargo y el té verde, proporcionan compuestos bioactivos específicos que optimizan los beneficios para la salud. El vino tinto, gracias a su contenido de polifenoles como los flavonoides y el resveratrol, se asocia con la mejora de la función cardiovascular, la reducción de la inflamación y la protección frente al envejecimiento (Castaldo *et al.*, 2019). El aceite de oliva, rico en polifenoles como el hidroxitirosol y la oleuropeína, posee propiedades antioxidantes y antiinflamatorias que protegen contra enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades crónicas (Gorzynik-Debicka *et al.*, 2018).

El chocolate amargo, por su parte, contiene flavonoides del cacao, conocidos por sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, contribuyendo a la protección cardiovascular y la prevención de enfermedades crónicas (Kopustinskiene *et al.*, 2020). Por último, el té verde, con su compuesto bioactivo epigallocatequina-3-galato (EGCG), ofrece propiedades antioxidantes, ayuda en la regulación del metabolismo de las grasas y tiene un potencial significativo para reducir la inflamación y prevenir enfermedades metabólicas y cáncer (Nicoletti *et al.*, 2019).

## **2.7 Dieta y sociedad**

La dieta es mucho más que un conjunto de alimentos; es un reflejo de los valores, creencias y aspiraciones de una sociedad, su percepción en la sociedad actual va más allá de su función nutricional, está influenciada por factores culturales, sociales y psicológicos. La percepción de lo que constituye una dieta

saludable está profundamente arraigada en las creencias culturales y tradiciones locales. Según estudios antropológicos, las prácticas alimentarias son moldeadas por la historia, la religión y los recursos disponibles en cada sociedad (Contreras *et al.*, 2005)

Los medios de comunicación y las plataformas digitales han jugado un rol crucial en cómo la sociedad percibe las dietas. Las redes sociales, en particular, han amplificado tendencias dietéticas al permitir que figuras influyentes compartan sus hábitos alimenticios. Aunque esto puede fomentar comportamientos saludables, también ha llevado a la propagación de mitos y desinformación (Cantarero & Bosch, 2022). Asimismo, las dietas restrictivas y especializadas se asocian con autodisciplina y cuidado personal, valores que son altamente valorados en contextos urbanos y profesionales. Sin embargo, estas percepciones pueden ser perjudiciales al ignorar la diversidad en las necesidades nutricionales y las limitaciones individuales (Ziali, 2019). Sin embargo, la percepción social de la dieta también tiene aspectos positivos. En los últimos años, ha aumentado el interés por la educación alimentaria y la promoción de hábitos saludables en las escuelas y comunidades. Esto refuerza la idea de que una dieta equilibrada no solo beneficia al individuo, sino también al entorno social al reducir costos en salud pública (Alonso Bolaños *et al.*, 2020).

### **2.7.1 Dieta en pacientes oncológicos**

La alimentación constituye un pilar fundamental en el manejo integral de los pacientes oncológicos, contribuyendo significativamente a mejorar su calidad de vida y a optimizar los resultados del tratamiento. La presencia de neoplasias y los efectos secundarios derivados de tratamientos como la quimioterapia, la radioterapia y la cirugía, generan alteraciones metabólicas que afectan el estado nutricional de los pacientes. Uno de los principales desafíos nutricionales en estos casos es el hipermetabolismo inducido por el cáncer, que puede conducir a la pérdida significativa de masa muscular y, en algunos casos, a la caquexia oncológica. Este síndrome se caracteriza por una pérdida de peso involuntaria, alteraciones en el metabolismo de los nutrientes y una reducción de la masa

muscular, afectando tanto la tolerancia al tratamiento como la calidad de vida del paciente (Nishikawa *et al.*, 2021). Para contrarrestar estos efectos, se recomienda una dieta rica en calorías y proteínas de alto valor biológico, que ayude a preservar la masa muscular y a mejorar el estado nutricional (Schwenk *et al.*, 2021)

La deshidratación es otro desafío frecuente en los pacientes con cáncer debido a efectos secundarios como vómitos, diarrea, fiebre y pérdida de apetito. Es crucial asegurar una ingesta adecuada de líquidos para prevenir complicaciones adicionales. Además, las náuseas y vómitos inducidos por los tratamientos oncológicos requieren un enfoque específico en la dieta. En estos casos, se recomienda el consumo de alimentos fríos o a temperatura ambiente, como frutas frescas, yogures y alimentos blandos como purés, sopas y batidos, que suelen ser mejor tolerados. Es importante evitar los alimentos grasos, picantes o con olores fuertes, ya que pueden agravar las náuseas (Wang *et al.*, 2024). En situaciones de diarrea, comúnmente ocasionada por la radioterapia o la quimioterapia, se emplea una dieta astringente con alimentos como arroz blanco, zanahorias cocidas, manzana cocida y plátano maduro, que ayudan a reducir la motilidad intestinal y restablecer la función digestiva (Ocolotobiche *et al.*, 2023).

Diversos estudios respaldan la importancia de una dieta adecuada en el manejo del cáncer. La American Cancer Society (2023) destaca que una alimentación equilibrada mejora la tolerancia a los tratamientos y reduce el riesgo de complicaciones. Asimismo, el National Cancer Institute enfatiza que una dieta rica en antioxidantes puede mitigar los efectos del estrés oxidativo inducido por el cáncer y sus terapias. Publicaciones especializadas también subrayan los beneficios de las estrategias nutricionales personalizadas. Por ejemplo, el artículo *Nutrition for Cancer Patients: Evidence-Based Recommendations* (Journal of Clinical Oncology, 2023) resalta la eficacia de las dietas hiperproteicas en la prevención de la caquexia, mientras que *Impact of Antioxidant-Rich Diets in Oncology* (Cancer Nutrition and Therapy Journal, 2023)

explora el papel de los antioxidantes en la reducción de la toxicidad de los tratamientos oncológicos.

## **2.8. Nutraceutica**

La palabra "nutracéutica" fue acuñada por primera vez en 1989 por Stephen L. Defelice (Aronson, 2017). Los nutraceuticos son productos nutricionales que se emplean con el propósito de mejorar la salud, retrasar el proceso de envejecimiento, prevenir enfermedades y promover el funcionamiento saludable del cuerpo humano. En la actualidad, estos productos están ganando cada vez más aceptación debido a sus propiedades nutritivas y terapéuticas. Su clasificación se basa en su origen, pudiendo ser considerados como suplementos dietéticos o compuestos bioactivos según su fuente (Jain *et al.*, 2022).

## **2.9 Tratamiento del cáncer de mamá**

En virtud de que el cáncer de mama es la neoplasia maligna más común a nivel mundial y la principal causa de mortalidad por cáncer, el tratamiento eficaz es esencial para controlar el crecimiento tumoral, prevenir la diseminación metastásica y mejorar la salud general del paciente. Los enfoques terapéuticos son altamente personalizados, adaptándose a factores clave como el tipo histológico del cáncer, el tamaño del tumor, la presencia de metástasis y las características moleculares específicas del tumor, incluidos los receptores hormonales y la sobreexpresión de ERBB2 (anteriormente conocido como HER2). De este modo, los tratamientos no solo buscan reducir la mortalidad y prevenir la recurrencia, sino también optimizar la calidad de vida del paciente y minimizar los efectos adversos, mejorando las perspectivas de curación en muchos casos. (Maughan *et al.*, 2010).

El proceso diagnóstico para el cáncer de mama incluye la estadificación clínica, seguida de una consulta detallada con el paciente para discutir las opciones de tratamiento. Este proceso debe ser guiado por un equipo

multidisciplinario compuesto por enfermeros clínicos especialistas, cirujanos de mama, oncólogos, radiólogos, patólogos, psicólogos, fisioterapeutas y genetistas. Según el Grupo Asesor de Expertos en Cáncer de Mama del NHS de Inglaterra (2016), el tratamiento debe adaptarse a los hallazgos del diagnóstico, pero generalmente consiste en una combinación de cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapias dirigidas y terapias endocrinas. El tratamiento se clasifica en locales, que incluyen cirugía y radioterapia, y sistémicos, que comprenden quimioterapia, terapia hormonal y terapias dirigidas. La elección de las terapias depende de las características específicas del paciente, aunque el objetivo final del tratamiento siempre será la curación (Lee, *et al.*, 2015; Ben-Dror *et al.*, 2022).

### **2.9.1 Cirugía**

Su propósito es eliminar la mayor cantidad de células cancerígenas, evaluar la presencia de metástasis y de los ganglios linfáticos; también restaura la forma de la mama (Duffy, *et al.*, 2020). En la actualidad, existen dos tipos de cirugías: cirugía con conservación de la mama, es decir, se extirpa sólo la parte de la mama que tiene cáncer; y, la mastectomía, que consiste en extirpar totalmente la mama junto con todo el tejido mamario. En este mismo contexto, se encuentra la cirugía conservadora de mama, la misma que consiste en una escisión local amplia y que implica la resección del tumor y un margen circundante de tejido macroscópicamente sano, que se examina histológicamente para detectar células invasivas. Después de realizar la cirugía conservadora de mama, es recomendable realizar la radioterapia, con el fin de reducir el riesgo de ocurrencia (Al-Hilli & Wilkerson, 2021).

En el abordaje quirúrgico alternativo al tratamiento conservador de mama, la mastectomía se ofrece cuando la cirugía conservadora no es viable debido a factores tumorales, como el tamaño del tumor en relación con la mama o cuando la radioterapia está contraindicada por los posibles malos resultados estéticos. Los pacientes que optan por la mastectomía pueden beneficiarse de la reconstrucción mamaria, que puede realizarse de forma inmediata o diferida, utilizando técnicas autólogas basadas en tejidos, implantes o una combinación

de ambas. Es fundamental evaluar las comorbilidades del paciente, su forma corporal y mamaria, sus expectativas y el impacto de los tratamientos adyuvantes en la elección de la técnica reconstructiva más adecuada (Cardoso *et al.*, 2019; Arellano-Martínez *et al.*, 2018)

### **2.9.2 Terapias médicas adyuvantes**

Este tipo de terapia tiene como objetivo eliminar las micrometástasis y prevenir su progresión a enfermedad metastásica. La elección del tratamiento depende de la carga tumoral, determinada por la cantidad de ganglios linfáticos afectados y el tamaño del tumor, así como por la biología del tumor, incluyendo su grado, el estado de los receptores hormonales y la sobreexpresión del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) (Rossi *et al.*, 2019).

La radioterapia adyuvante se emplea para reducir la tasa de recurrencia del cáncer y es fundamental tras una cirugía conservadora de mama o una mastectomía en pacientes con alto riesgo, como aquellos con afectación de múltiples ganglios linfáticos. En el caso de tumores HER2 positivos, se indica terapia biológica con anticuerpos monoclonales como el trastuzumab, aunque su uso requiere un monitoreo riguroso de la función cardíaca debido a su potencial cardiotoxicidad (Cardoso *et al.*, 2019).

Por otro lado, la terapia endocrina está indicada para pacientes con tumores positivos para receptores de estrógeno, logrando una reducción del 30% en la mortalidad anual por cáncer de mama. En estos casos, el primer paso consiste en suspender tratamientos hormonales como los anticonceptivos orales o la terapia de reemplazo hormonal. Adicionalmente, los inhibidores de la aromatasa, como el anastrozol, bloquean la producción periférica de estrógenos y se utilizan en pacientes posmenopáusicas (Tesch & Partridge, 2022).

Para Cardoso *et al.*, (2019) , es importante que el estado de los ganglios axilares, se evalúen a través de una biopsia del ganglio centinela o para la estadificación de cánceres invasivos y si no existe una sospecha preoperatoria de afectación de los ganglios linfáticos axilares. Esta biopsia consiste en inyectar

cerca del tumor, una cantidad pequeña de una sustancia radiactiva conocida como marcador; este circula y se acumula en los ganglios linfáticos centinelas. La primera ubicación del drenaje linfático se identifica por la captación del tinte, el mismo que se examina para detectar la metástasis. Los pacientes que recurren a una biopsia del ganglio linfático centinela positiva también pueden recurrir a una disección del ganglio linfático axilar para guiar el pronóstico del paciente y su posterior tratamiento, así como limitar su propagación linfática (Johnson *et al*, 2019).

### **2.9.3 Radioterapia**

La radioterapia emplea rayos o partículas de alta energía para destruir las células cancerígenas (Coles *et al.*, 2017). Su indicación depende del tipo de cirugía realizada, la afectación de la piel y la presencia de metástasis (García *et al.*, 2018). Se clasifica en dos tipos principales: radioterapia externa, que dirige la radiación desde una fuente externa hacia el tumor, y braquiterapia, en la que una fuente radiactiva se coloca directamente dentro o cerca del tejido tumoral para maximizar la efectividad del tratamiento.

### **2.9.4 Quimioterapia:**

La quimioterapia se clasifica en dos tipos principales: adyuvante, administrada después de la cirugía para eliminar células cancerosas residuales y prevenir recaídas, y neoadyuvante, utilizada antes de la cirugía para reducir el tamaño del tumor y facilitar su extracción, o como tratamiento estándar en ciertos casos (Lee *et al.*, 2015).

Los agentes quimioterapéuticos más utilizados incluyen doxorubicina, epirubicina, paclitaxel, docetaxel, 5-fluorouracilo, ciclofosfamida y carboplatino (Coles *et al.*, 2017). La quimioterapia neoadyuvante es especialmente útil en tumores inoperables, ya que puede reducir su tamaño y hacerlos resecables. Además, su uso depende de la biología del tumor y de características localmente avanzadas al momento del diagnóstico (Maughan *et al.*, 2010; Rossi *et al.*, 2019).

### **2.9.5 Terapia hormonal:**

La terapia hormonal se emplea en pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos (ER-positivo y/o PR-positivo) para reducir el riesgo de recaída tras un tratamiento quirúrgico (Coles et al., 2017). Los principales fármacos utilizados incluyen tamoxifeno y los inhibidores de la aromatasa, los cuales bloquean la acción del estrógeno y dificultan el crecimiento de células tumorales dependientes de hormonas.

### **2.9.6 Terapia dirigida-biológica:**

Este enfoque se aplica en casos donde la quimioterapia convencional no es suficiente, utilizando fármacos específicos contra dianas moleculares del cáncer. El más empleado es trastuzumab, que bloquea la proliferación de células tumorales con sobreexpresión de HER2 (Lee et al., 2015). Esta terapia puede administrarse antes de la cirugía para reducir el tumor en etapas iniciales o en casos avanzados para mejorar la respuesta al tratamiento.

## **2.10 Tratamiento del cáncer de cérvix**

El cérvix es la parte inferior del útero, ubicada en la parte superior de la vagina, con una longitud aproximada de 2.5 a 3.5 cm. El tratamiento del cáncer de cérvix varía según diversos factores, como el estadio de la enfermedad, la edad, el estado general de salud, las condiciones individuales y las preferencias del paciente (Kissel et al., 2020)

Los tratamientos más comunes para el cáncer de cérvix son:

### **2.10.1 Cirugía**

La cirugía es el tratamiento principal para el cáncer de cervix en etapas tempranas. En casos avanzados, la quimioterapia combinada con radioterapia suele ser el enfoque preferido, aunque en estadios muy avanzados la quimioterapia puede emplearse de manera exclusiva. El objetivo principal del tratamiento es la curación, pero si esto no es posible, la cirugía puede ayudar a extirpar o controlar el cáncer, mejorando la calidad de vida y prolongando la

supervivencia de la paciente (Neerja Bhatla *et al.*, 2021). Dentro de estas cirugías se encuentran:

**Criocirugía:** Se emplea en el tratamiento del carcinoma in situ en etapa 0, pero no en cáncer invasivo. Consiste en la destrucción de células anormales mediante congelación, utilizando una sonda metálica enfriada con nitrógeno líquido y aplicada directamente sobre el cervix (Villareal, *et al.*, 2022).

**Cirugía láser:** También utilizada para tratar el carcinoma in situ, pero no el cáncer invasivo. Un rayo láser dirigido a través de la vagina quema o vaporiza las células anormales, o bien permite extraer una pequeña porción de tejido para su estudio. Este procedimiento se puede realizar en hospitales, clínicas o consultorios médicos con anestesia local (Ramón, 2015).

**Conización:** Consiste en la extracción de un fragmento de tejido en forma de cono del cervix mediante bisturí quirúrgico, láser o un alambre delgado calentado con electricidad (biopsia de cono con bisturí frío). El tejido se examina microscópicamente para verificar si los bordes contienen células cancerosas o precancerosas, determinando la necesidad de tratamiento adicional. Este procedimiento puede emplearse tanto para diagnóstico como tratamiento en etapas tempranas, especialmente en mujeres que desean preservar su fertilidad (Lara, 2020).

**Histerectomía:** Implica la extirpación del útero y el cervix. Dependiendo del caso, pueden preservarse las trompas de Falopio y los ovarios, a menos que haya indicación para su extracción (Auriol Quintana *et al.*, 2024). La histerectomía puede realizarse mediante:

**Abordaje abdominal:** Se realiza una incisión en la parte frontal del abdomen.

**Abordaje vaginal:** El útero se extrae a través de la vagina.

**Laparoscopia:** Se introduce un laparoscopio a través de pequeñas incisiones abdominales para realizar la cirugía con mínima invasión. En algunos

casos, se emplea cirugía asistida por robot para mejorar la precisión del procedimiento. La laparoscopia permite extirpar el útero, los ovarios y las trompas de Falopio mediante una incisión vaginal. En algunos casos, se utilizan herramientas especializadas para mejorar la visualización y control de la cirugía, técnica conocida como cirugía asistida por robot (Bogani *et al.*, 2019)

La histerectomía se emplea en el tratamiento del cáncer de cérvix en etapa I y algunos casos de carcinoma in situ (etapa 0), además de enfermedades no cancerosas como el leiomioma (fibromas). Después de la cirugía, la sensibilidad en la zona vaginal y del clítoris se mantiene, por lo que la función sexual no se ve comprometida (Aurioles *et al.*, 2024; Kissel *et al.*, 2020).

Histerectomía radical: Se extirpa el útero junto con los tejidos circundantes, así como la parte superior de la vagina. Los ovarios y trompas de Falopio solo se retiran si es estrictamente necesario. Este procedimiento no afecta la capacidad de alcanzar el orgasmo y, en algunos casos, incluso mejora la función sexual al eliminar el dolor asociado a la enfermedad. A diferencia de la histerectomía simple, en la histerectomía radical se eliminan estructuras adicionales para asegurar la erradicación completa del tumor, especialmente en cánceres de cérvix en etapas tempranas (IA2 y IB1) donde aún no hay metástasis distante. Tras la histerectomía radical, es común que las pacientes experimenten cambios en la anatomía vaginal, lo que puede afectar la elasticidad y longitud de la vagina. Sin embargo, la capacidad para alcanzar el orgasmo no se ve comprometida, ya que las terminaciones nerviosas responsables del placer sexual no están en el útero ni en el cervix. Algunas pacientes incluso experimentan una mejor calidad de vida sexual tras la cirugía, al eliminarse el dolor o los síntomas provocados por la enfermedad. (Mora, *et al.*, 2018).

Cervicectomía: Es una alternativa a la histerectomía en mujeres con cáncer de cervix que desean preservar su fertilidad. Se extirpa el cervix y la parte superior de la vagina, conservando el útero. Se emplea una sutura en "bolsa de tabaco" para mantener la funcionalidad del útero, permitiendo embarazos que

pueden culminar en partos por cesárea. Después del procedimiento, la paciente puede reanudar sus actividades normales tras la recuperación, pero se recomienda un seguimiento estricto para evaluar la recurrencia del cáncer y la evolución de la fertilidad. Muchas mujeres que han pasado por este procedimiento han logrado embarazos exitosos con atención obstétrica especializada (Salman & Covens, 2024).

### **2.10.2 Radioterapia**

La radioterapia emplea rayos X de alta energía o partículas para destruir las células cancerosas. Puede administrarse como tratamiento primario o en combinación con quimioterapia (quimiorradiación) para mejorar la eficacia terapéutica (Mayadev *et al.*, 2022).

Radioterapia externa: Se dirige radiación desde el exterior del cuerpo hacia el tumor. Se administra en sesiones diarias de pocos minutos, usualmente durante 6-7 semanas. En algunos casos, se combina con quimioterapia con cisplatino u otros agentes para potenciar su efecto. Este tratamiento también puede emplearse en pacientes que no toleran la quimiorradiación. Los efectos secundarios incluyen fatiga, náuseas, vómitos, diarrea, irritación de la vejiga (cistitis por radiación), sensibilidad vulvar y vaginal, además de menopausia temprana si afecta los ovarios (Pedraza *et al.*, 2020).

### **2.10.3 Quimioterapia**

La quimioterapia es un tratamiento farmacológico que emplea sustancias químicas potentes para eliminar células de crecimiento rápido, incluidas las cancerosas. En el cáncer de cervix, se utiliza quimioterapia sistémica, en la que los medicamentos se administran por vía oral o intravenosa, ingresando al torrente sanguíneo y alcanzando todas las áreas del cuerpo para destruir las células malignas. Generalmente, la quimioterapia se administra en ciclos, alternando períodos de tratamiento con períodos de recuperación (Suárez, 2018).

En ciertas etapas del cáncer de cervix, la combinación de quimioterapia con radioterapia (quimiorradiación) es el tratamiento más efectivo, ya que la quimioterapia potencia el efecto de la radiación. En algunos casos, se administra antes y/o después de la quimiorradiación para mejorar los resultados terapéuticos. Si el cáncer reaparece o se disemina a otros órganos, la quimioterapia se emplea como tratamiento paliativo para reducir el avance de la enfermedad y aliviar los síntomas. Entre los fármacos más utilizados se encuentran: cisplatino, carboplatino, paclitaxel, topotecán y gemcitabina (Bhatla, *et al.*, 2021)

Si bien la quimioterapia es eficaz para eliminar las células cancerosas, también puede afectar células sanas, lo que provoca efectos secundarios. Estos varían según el tipo y la dosis de los medicamentos administrados, así como la duración del tratamiento. Los efectos secundarios más comunes incluyen: Náuseas y vómitos; Pérdida del apetito; Fatiga y cansancio; Caída del cabello; Úlceras en la boca; Diarrea (Liontos *et al.*, 2019).

Dado que la quimioterapia puede dañar las células encargadas de la producción sanguínea en la médula ósea, es posible que los recuentos de células sanguíneas disminuyan, lo que conlleva: Mayor riesgo de infecciones debido a la reducción de glóbulos blancos; Hemorragias o hematomas por la disminución de plaquetas; Dificultad para respirar por bajos niveles de glóbulos rojos. (Liontos *et al.*, 2019; Yadav *et al.*, 2024)

Cuando la quimioterapia se administra junto con radioterapia, los efectos secundarios pueden intensificarse, aumentando la fatiga, las náuseas, los vómitos y la diarrea. Por ello, los especialistas en oncología deben monitorear estrechamente a los pacientes y, si es necesario, proporcionar tratamientos de apoyo para aliviar estos síntomas (Yadav *et al.*, 2024; Carvalho *et al.*, 2023)

En mujeres jóvenes que no han pasado por la menopausia y que conservan su útero, la quimioterapia puede alterar los ciclos menstruales, aunque esto no significa que pierdan la capacidad de concebir. De hecho, algunas mujeres

pueden quedar embarazadas durante el tratamiento, lo que conlleva riesgos graves, como defectos congénitos o interferencias en la terapia. Por esta razón, es fundamental que las pacientes sexualmente activas consulten con su médico sobre métodos anticonceptivos adecuados. Tras finalizar la quimioterapia, algunas mujeres pueden recuperar su fertilidad y lograr embarazos saludables, aunque se recomienda esperar un tiempo prudente antes de concebir para asegurar una adecuada recuperación. (Yadav *et al.*, 2024; Carvalho *et al.*, 2023; Moss *et al.*, 2016)

## **Capítulo 3: Metodología**

### **3.1 Tipo y diseño del estudio**

**Tipo de estudio:** Revisión sistemática de la literatura científica con el objetivo de evaluar la evidencia disponible sobre el uso de nutraceuticos como terapia complementaria en pacientes con cáncer de mama y cérvix.

Se realizó una búsqueda exhaustiva en base de datos científica reconocida como PubMed, empleando palabras clave y términos MeSH en inglés y español para abarcar un rango amplio de publicaciones. Las palabras clave utilizadas incluyen: "nutraceuticos", "cáncer de mama", "cáncer de cérvix", "nutrición", "tratamiento complementario" y "dietas"; las búsquedas fueron combinadas utilizando operadores booleanos como AND y OR, de la siguiente manera: "nutraceuticals AND breast cancer", "nutraceuticals AND cervical cancer", "antioxidants OR polyphenols AND cancer treatment", "ω-3 AND quality of life AND cancer patients".

**Diseño Comparativo y descriptivo,** Se incluyeron estudios de tipo ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron el efecto de la suplementación con vitamina D o curcumina en pacientes con cáncer de mama o cérvix en estadio I-III. La selección de estudios se centró en aquellos que reportaron resultados específicos sobre supervivencia y calidad de vida de los pacientes.

Este diseño permitió analizar y comparar los efectos de los nutraceuticos seleccionados como tratamiento complementario, contrastando sus beneficios con terapias convencionales.

### **3.2. Criterios de elegibilidad**

Esta investigación se realizó con información recopilada exclusivamente de artículos científicos publicados en revistas acreditadas, indexadas en base de datos como PubMed, que aborden el tema de nutraceutica y su relación con el cáncer de mama y de cérvix.

#### **3.2.1 Criterios de inclusión**

- Se consideraron para su inclusión artículos de revisión, informes,

artículos científicos y casos clínicos.

- Se incluyó la mayoría de los artículos publicados en los últimos cinco años, comprendidos entre el 01 de enero de 2020 y el 01 de enero de 2025, que aborden la relación entre nutraceutica y el cáncer de mama y cérvix.
- Se seleccionaron artículos publicados en revistas científica indexadas en base de datos reconocidas como PubMed.
- La búsqueda se limitó a estudios originales y revisiones sistemáticas que investigaran la relación entre el consumo de nutracéuticos y la incidencia, progresión o tratamiento del cáncer de mama y cérvix.
- Para ampliar la búsqueda, se incluyeron artículos tanto en inglés como en español, con el fin de abarcar una mayor cantidad de evidencia.

### **3.2.2 Criterios de exclusión**

- Se excluyeron los estudios publicados en revistas que no cuentan con un índice de citación reconocido, ya que esto puede indicar una menor calidad o rigor en la revisión por pares. No se consideraron los artículos que presentaban deficiencias en su diseño experimental, como la ausencia de grupos de control, tamaños de muestra insuficientes o falta de aleatorización.
- Se excluyeron estudios realizados en animales, revisiones narrativas y aquellos que no incluyeron datos cuantificables sobre los desenlaces evaluados, como calidad de vida o supervivencia.
- Se descartaron los estudios cuyos resultados eran contradictorios, inconsistentes o no permitían sacar conclusiones claras sobre la relación entre los nutracéuticos y el cáncer.
- Para garantizar la comprensión y análisis exhaustivo de los datos, se limitó la búsqueda a artículos publicados en inglés y español, los idiomas más comunes en la literatura científica sobre este tema.

### **3.3 Fuentes de información**

Estudios identificados a través de la literatura disponible en MEDLINE (PubMed) para identificar artículos de revisión, artículos científicos sobre la nutraceutica y el impacto relacionado a la salud en el cáncer de mama y cérvix.

### **3.4 Estrategias de búsqueda de la literatura**

Para desarrollar esta revisión sistemática, se emplearon bases de datos de las fuentes mencionadas anteriormente, con palabras clave relacionadas con nutraceuticos y cáncer. La búsqueda se realizó entre 2020 y 2025, priorizando estudios de alta calidad publicados en revistas indexadas.

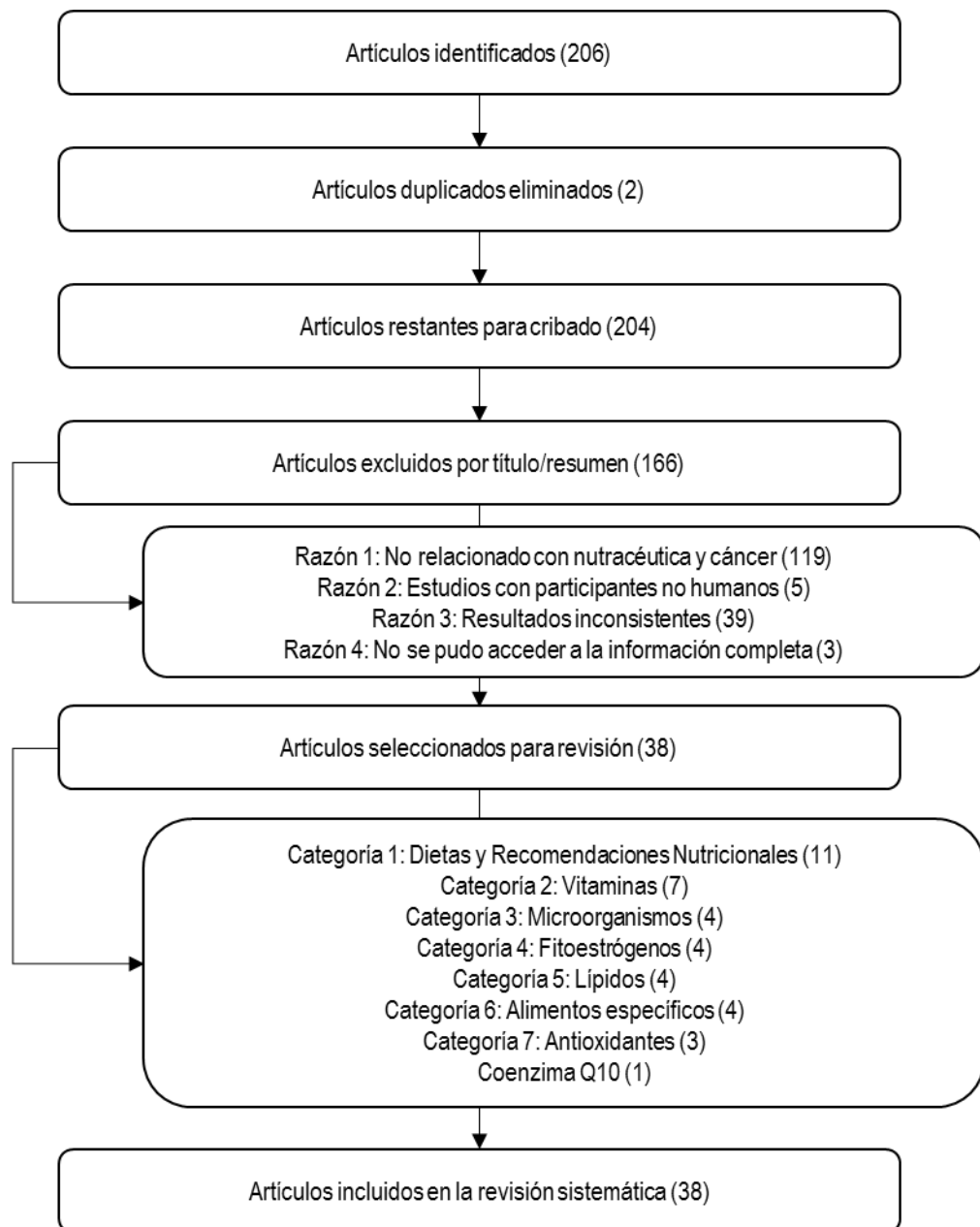
### **3.5 Proceso de selección y recuperación de los estudios que cumplen los criterios**

Los artículos seleccionados fueron sometidos a un proceso de selección y evaluación, utilizando un criterio de inclusión basado en la calidad y relevancia científica. Este proceso consideró únicamente estudios publicados en revistas indexadas en bases de datos reconocidas como PubMed, que cuenta con estándares estrictos de revisión por pares

Adicionalmente, se priorizó la inclusión de artículos provenientes de revistas con un factor de impacto igual o superior a 5, según el Journal Citation Reports (JCR). Este valor se definió para asegurar que la evidencia recopilada proviniera de fuentes con alta visibilidad y reconocimiento en la comunidad científica.

La selección incluyó artículos publicados entre el 01 de enero de 2020 y el 01 de enero de 2025, centrados en el uso de nutraceuticos en el tratamiento del cáncer de mama y cérvix. Para garantizar la transparencia del proceso, cada artículo pasó por una doble revisión independiente, y en caso de discrepancias, el tutor del proyecto intervino para resolverlas. Este enfoque permitió asegurar la validez, relevancia y rigor científico de los estudios incluidos.

Se aplicó el método PRISMA (Fig. 2), el cual es una guía de presentación de informes diseñada para abordar los problemas en la publicación de revisiones sistemáticas.



**Fig.2. Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos (método Prisma)**

**Nota.** Diagrama de flujo en donde se representa los diferentes procesos de selección de artículos, en donde los números entre paréntesis representan el número de artículos filtrados en ese paso.

Cada artículo pasó por un proceso de doble revisión independiente y en caso de desacuerdo, el tutor fue el encargado de debatir sobre la integración o no del mismo. También, se documentó de manera transparente las puntuaciones de calidad y los motivos detrás de estas evaluaciones. Esto permitió garantizar la reproducibilidad y favoreció a otros investigadores evaluar la robustez de la revisión.

### **3.6 Valoración crítica de la calidad científica**

La mayoría de los estudios incluidos eran ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas. Sin embargo, se pudo observar cierta heterogeneidad en los resultados, debido principalmente a la diferencia de poblaciones estudiadas, la dosis de los nutraceuticos utilizados y los desenlaces evaluados. Además, ciertos estudios presentaban limitaciones en el tamaño de la muestra y en el control de variables confusas, debido al seguimiento y evolución del paciente.

### **3.7 Plan de análisis de los resultados**

#### **3.7.1 Selección y Evaluación de Estudios**

- Se aplicaron criterios de inclusión y exclusión para filtrar los artículos relevantes sobre nutraceuticos y cáncer de mama y cervix.
- Se utilizó la metodología PRISMA para garantizar la transparencia en la selección de estudios.

#### **3.7.2 Clasificación de la Información**

- Los artículos seleccionados se categorizaron según:
  - Tipo de nutraceutico estudiado.
  - Tipo de cáncer (mamá o cervix).
  - Efectos positivos y negativos reportados.
  - Diseño del estudio (ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, estudios observacionales).

### 3.7.3 Comparación de tratamientos

- Se compararon los resultados entre pacientes que recibieron nutraceuticos y aquellos con tratamientos convencionales exclusivamente (tabla 2).
- Se analizaron indicadores como:
  - Reducción de efectos adversos (fatiga, inflamación, estrés oxidativo) (tabla 2).
  - Mejoría en la calidad de vida (tabla 2).
  - Tasa de supervivencia a 5 años (tabla 2).

Tabla 2. Análisis Comparativo de tratamientos en cáncer de mama y de cérvix

| Tratamiento                                                                  | Nutraceuticos                                                                   | Tratamientos convencionales                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Reducción de efectos adversos (fatiga, inflamación, estrés oxidativo)</b> | Evidencia de mejora significativa en varios estudios revisados.                 | Mejora limitada, con frecuencia relacionada al tipo de tratamiento empleado |
| <b>Calidad de vida</b>                                                       | Alta                                                                            | Moderada                                                                    |
| <b>Mejoría en la calidad de vida</b>                                         | Aumento reportado en calidad de vida gracias a la reducción de efectos adversos | Depende del enfoque y del paciente, con resultados más variables            |
| <b>Supervivencia a 5 años</b>                                                | 70% con antioxidantes                                                           | 60%                                                                         |
| <b>Seguridad del tratamiento</b>                                             | Reportados como seguros bajo supervisión médica                                 | Riesgo de efectos secundarios asociados al tratamiento convencional         |

Fuentes: Arpino *et al.* (2004); Bray y Champagne (2019); Couch *et al.* (2017); Parra-Soto *et al.* (2020); Prasad *et al.* (2017); Maiuolo *et al.* (2021); Zaric *et al.* (2021); Derakhshan y Reis-Filho (2022); Jain y Jaiswa, 2022; Miyaji *et al.* (2022); US News & World Report. (2023)

Con base en los estudios revisados, se observaron diferencias cualitativas en los resultados obtenidos entre los pacientes que utilizaron nutraceuticos y aquellos que recibieron únicamente tratamientos convencionales. Los nutraceuticos se asociaron con una reducción significativa de efectos adversos como la fatiga, el estrés oxidativo y la inflamación, además de reportar una mejora notable en la calidad de vida. Por otro lado, los tratamientos convencionales, si bien efectivos en algunos casos, muestran limitaciones en cuanto a la tolerancia y los efectos secundarios asociados. Aunque no se dispone de valores específicos, estas tendencias refuerzan la necesidad de realizar estudios con diseños robustos para confirmar estos hallazgos.

#### **3.7.4 Identificación de Sesgos y Limitaciones**

- Imposibilidad de un seguimiento debido a la evolución del paciente
- Se considerarán limitaciones en la aplicabilidad de los resultados a la población ecuatoriana.

## **Capítulo 4: Descripción de resultados**

#### 4.1 Resultados del filtrado de información.

De los 41 artículos inicialmente filtrados, 34 resultaron ser relevantes para su inclusión, ya que contenían datos de ensayos clínicos y sobre el uso de nutraceuticos en el contexto del cáncer de mama y cervix. A partir de esta selección, se identificaron diversas categorías según la fuente o la actividad observada. Las categorías obtenidas fueron las siguientes: Dietas y Recomendaciones Nutricionales (12), Vitaminas (8), Microorganismos (5), Fitoestrógenos (4), Lípidos (4), Alimentos específicos (4), Antioxidantes (3) y Coenzima Q10 (1) (Figura 2).

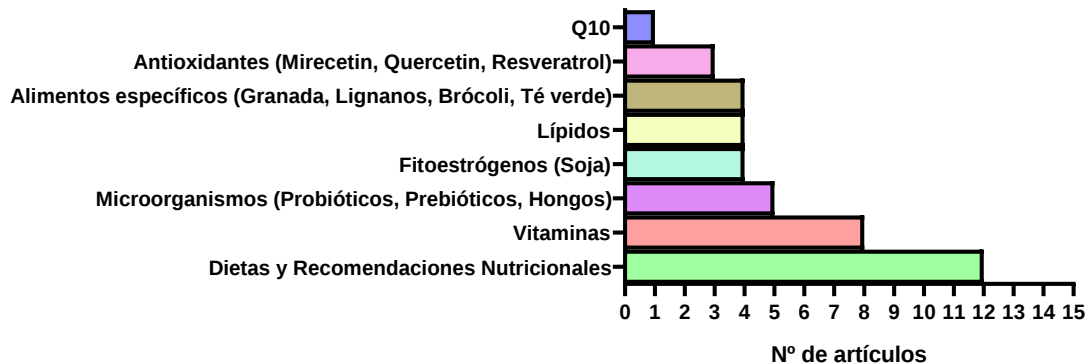


Figura 3. Distribución de categorías de nutraceuticos en estudios sobre cáncer de mama y cervix. Gráfico de barras que muestra la frecuencia de las categorías más relevantes de nutraceuticos encontradas en los artículos analizados sobre cáncer de mama y cervix.

##### 4.1.1 Impacto sobre el efecto de las dietas en el cáncer de mama y de cervix.

##### Análisis de Dietas Populares: Características Nutricionales y Frecuencia de Alimentos

Para esta investigación, se tomó como referencia el informe de US News & World Report (2023), el cual evalúa diversas dietas en función de múltiples criterios, tales como la facilidad de seguimiento, la efectividad en la pérdida de peso, el valor nutricional, la seguridad y otros factores individuales. Según este análisis, las dietas mejor valoradas por sus beneficios para la salud incluyen: la dieta mediterránea, la dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension),

la dieta flexitariana, la dieta TLC (Therapeutic Lifestyle Changes) y la dieta antiinflamatoria del Dr. Andrew Weil. Todas ellas han demostrado ser eficaces en la promoción de la salud y la prevención de enfermedades crónicas, contribuyendo a la mejora de la calidad de vida (Parra *et al.*, 2020).

El presente estudio se enfocó en analizar las características nutricionales de estas dietas, identificando los alimentos más representativos de cada una de ellas, los cuales se detallan en la Tabla 3. Entre los alimentos de mayor presencia y frecuencia se destacan las carnes blancas, el pescado, el tomate, la soja, los huevos y los frutos secos, los cuales forman parte esencial de estas dietas debido a sus propiedades nutricionales (Figura 3A).

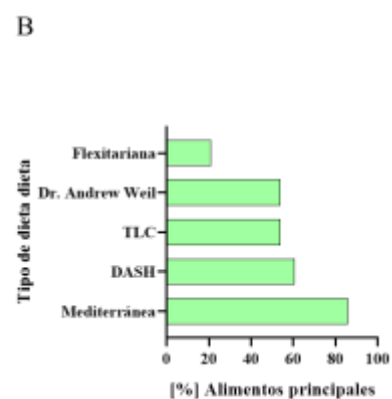
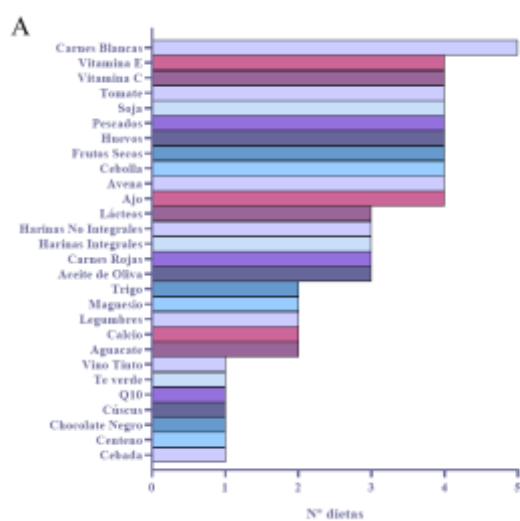
Por otro lado, también se identificaron alimentos con menor frecuencia de consumo dentro de las dietas analizadas, entre los que se encuentran la cebada, el centeno, el chocolate negro y el cuscús, entre otros (Figura 3A). Estos alimentos, aunque menos comunes, pueden aportar beneficios específicos según el contexto de cada dieta.

Así, se pudo identificar que la dieta mediterránea, con un porcentaje superior al 85%, es la que incluye la mayor cantidad de alimentos principales o de otras dietas. Por otro lado, la dieta flexitariana, con un porcentaje inferior al 25%, presenta una inclusión significativamente menor de alimentos de otras dietas (Figura 3B).

**Tabla 3.** Alimentos de los distintos tipos de dietas. Esta tabla incluye una lista de alimentos característicos de la dieta mediterránea organizados según su aporte principal en macronutrientes (proteínas, carbohidratos y lípidos), vitaminas esenciales y categorías alimenticias (granos, legumbres y fruta).

| DIETA                     | PROTEÍNAS                           | CARBOHIDRATOS | LÍPIDOS                        | VITAMINAS  | GRANOS                        | LEGUMBRES                                         | FRUTAS                                                                                         |
|---------------------------|-------------------------------------|---------------|--------------------------------|------------|-------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>DIETA MEDITERRÁNEA</b> | Carnes rojas (vaca, ternera, cerdo) |               | Lácteos (yogurt, leche, queso) | A, B, C, E |                               |                                                   | Frutos secos, (Nueces Almendras Dátiles), Aceituna, Tomate, Uva, Lima, Naranja, Higo, Calabaza |
|                           | Carne blanca (pollo, pavo)          | Papa          |                                |            | Trigo, Centeno, Avena, Cebada | Ajo, Cebolla, Rábanos, Lechugas, Alcachofas, Nabo |                                                                                                |
|                           | Pescados (sardina, caballa)         | Pan           |                                |            |                               |                                                   |                                                                                                |
|                           | Huevos                              | Cuscús        |                                |            |                               |                                                   |                                                                                                |
|                           | Otros: Vino Tinto                   | Pasta         |                                |            |                               |                                                   |                                                                                                |

|                              |                                                                                                                                                                                   |                                                                                                              |                                                                                                                               |                        |                                      |                                                                                                                      |                                                                                             |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>DETA DASH</b>             | Pollo sin piel, Salmón<br>Atún bajo en sodio<br>Pavo<br>Claras de huevo                                                                                                           | Arroz integral<br>Pasta integral<br>Pan integral<br>Cereales integrales                                      | Aceites vegetales (canola, oliva, soja)<br>Aguacate                                                                           | C, E, Calcio, Magnesio | Semillas, Nueces, Almendras, Avena   | Verduras (todas; sin salsa ni sal añadidas)<br>lentejas, garbanzos                                                   | Fruta (todas)                                                                               |
| <b>DIETA FLEXITARIA</b>      | Ocasionalmente<br>Carnes rojas<br>Pescado                                                                                                                                         | Papas, Tapioca, Harina de arroz, Almidón de maíz, Harina de trigo                                            | Aceites vegetales (soja, palma, nueces, coco)                                                                                 | Hierro, Vit B12        | Avena, Arroz, Quinoa, Trigo (gluten) | Guisantes<br>Lentejas<br>Altramuces<br>Garbanzos<br>Semillas (colza, canola)<br>Soja, Zanahoria                      | Frutos secos (Nueces, almendras, avellanas, coco, anacarados)<br>Semillas (sésamo, girasol) |
| <b>DIETA TLC</b>             | Pollo y pavo sin piel, Salmon<br>Atún claro enlatado o en agua, Carne de res magra, Claras de huevo, Yemas de huevo (dos o menos por semana), Camarones (ocasionalmente)          | Arroz integral, Pasta integral, Pan integral, Cereales integrales, Papas, Galletas integrales bajas en grasa | Aceites vegetales (Maíz, canola, oliva, cártamo, soja)<br>Leche (baja en grasa), Yogur (bajo en grasa), Queso (bajo en grasa) | C, E                   | Semillas, Nueces, Avena              | Verduras (todas; pueden ser frescas, congeladas o enlatadas sin salsa ni sal añadidas)<br>garbanzos, frijoles negros | Fruta (todas; frescas, congeladas o enlatadas sin azúcar agregada)                          |
| <b>DIETA DR. ANDREW WEIL</b> | Pescado y mariscos (salmón salvaje de Alaska), Quesos, Yogures, Huevos enriquecidos con $\omega$ 3, Aves sin piel, Carnes magras<br><b>Otros:</b> Chocolate negro amaro, té verde | Pasta al dente, fideos de arroz, fideos de hilo de frijol                                                    | Leche de soja, Aguacate, Semilla de cáñamo                                                                                    | C, E, Q10, D3          | Nueces de soja                       | Ajo<br>Jengibre<br>Canela<br>Verduras tanto crudas como cocinadas                                                    | Fruta (todas; frescas orgánicas)                                                            |



**Figura 4.** Distribución y frecuencia de alimentos clave en diversas dietas. A) El gráfico ilustra el número de dietas que incluyen alimentos específicos, seleccionados por su relevancia dentro de tendencias dietéticas o patrones de consumo comunes. B) Representación gráfica del porcentaje que cada alimento principal ocupa dentro de las diferentes dietas analizadas.

#### **4.1.2 Nutrientes y su impacto en el cáncer de mama y cérvix.**

##### **I) Impacto de los ácidos grasos $\omega$ -3 en el estado nutricional, la inflamación y la fatiga en pacientes oncológicos**

En un estudio de (Kleckner *et al.*, 2021) con pacientes de cáncer de mama ( $n=85$ , edad  $61.2 \pm 9.7$  años, IMC  $31.9 \pm 6.7$  kg/m<sup>2</sup>), la suplementación con aceite de pescado (3g o 6g diarios) aumentó los niveles séricos de  $\omega$ -3 (DHA/EPA) y redujo la proporción  $\omega$ -6:  $\omega$ -3 y el ácido araquidónico. Los pacientes con mejor estado nutricional inicial presentaron mayores concentraciones de  $\omega$ -3, EPA, ácido linoleico y ácido araquidónico, y experimentaron un aumento de  $\omega$ -3 un 70% mayor que aquellos con desnutrición, a pesar de recibir la misma dosis. Aunque todos los grupos mostraron mejora en la fatiga, los aumentos más significativos en  $\omega$ -3, particularmente en fatiga física y vigor, se asociaron con una mayor mejora de la fatiga en los pacientes suplementados con aceite de pescado.

(Almassri *et al.*, 2024) realizaron un ensayo clínico de 9 semanas con 96 mujeres, suplementadas con  $\omega$ -3 y vitamina D. El grupo control mostró un deterioro significativo en el estado nutricional y una reducción en la circunferencia de la pantorrilla, mientras que el grupo tratamiento experimentó mejoras significativas en el estado nutricional, aumento de peso, IMC, albúmina, y mejoría en la ingesta de proteínas y grasas.

En el estudio de (Wuryanti *et al.*, 2015) un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego evaluó el efecto de la suplementación dietética con PUFAs (proporción  $\omega$ -6:  $\omega$ -3 de 1.27:1) sobre el estado inflamatorio (PGE2 sérica) en 45 pacientes con cáncer de cervix avanzado (estadios IIB-IIIB) y radioterapia. A pesar de no encontrar diferencias significativas en los niveles de PGE2 entre los

grupos, el grupo suplementado mostró una reducción del 8.9% en los niveles de PGE2, mientras que el grupo control experimentó un aumento del 28.1%.

## **II) Suplementación con CoQ10 como adyuvante en el tratamiento del cáncer**

En el metaanálisis de (Alimohammadi et al., 2021) se investigó el efecto de la suplementación con CoQ10 en pacientes con cáncer de mama que recibían quimioterapia con tamoxifeno durante al menos 6 meses. Los estudios incluidos, realizados en India e Irán entre 2007 y 2020, administraron 100 mg/día de CoQ10 durante 45-90 días. Los resultados mostraron que la CoQ10 redujo significativamente los niveles de VEGF, IL-8, MMP-2 y MMP-9, todos ellos marcadores inflamatorios y metaloproteinasas implicadas en la progresión tumoral. Aunque no se encontraron diferencias significativas en los parámetros de estrés oxidativo, los dos ensayos que evaluaron estos parámetros mostraron un aumento en los niveles de enzimas antioxidantes tras la suplementación con CoQ10.

Los estudios en cáncer de cérvix son más limitados en este aspecto, pero se ha podido observar que pacientes con cáncer de cérvix en estadios I, II y III los niveles de CoQ10 son significativamente más bajos en comparación a los de mujeres con resultados normales de Papanicolaou. (Palan *et al.*, 2003) sugieren que las bajas concentraciones de coenzima Q10 podrían deberse a una ingesta dietética deficiente o a una disminución en la biosíntesis endógena, lo que podría reflejar un mayor uso debido al estrés oxidativo inducido por radicales libres.

## **III) Vitaminas y antioxidantes en cáncer de mama y cérvix: Impacto en la salud y la terapia.**

### **4.1.3 Selenio en linfedema y cáncer ginecológico:**

Barnhart *et al.* (2024) evaluaron la seguridad y efectividad de diversos antioxidantes, incluyendo el selenio, en el tratamiento del linfedema, una complicación frecuente tras el tratamiento del cáncer de mama. En pacientes con linfedema estadio III, la suplementación con selenio resultó en una mejoría del

60%, con una progresión al estadio II. Además, se observó un aumento en los niveles sanguíneos de sustancias antiinflamatorias.

Según la revisión de (Jablonska *et al.*, 2021) la evidencia sobre el rol del selenio en el cáncer de cérvix es aún limitada. Los estudios disponibles, todos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, se han centrado en pacientes con neoplasia intraepitelial cervical de grado I (NIC I), una lesión premaligna asociada al VPH. En uno de estos ensayos, la administración de 200 µg/día de selenio durante seis meses mostró una tasa de regresión de la lesión del 88% en el grupo suplementado, en comparación con el grupo control. Además, se observaron efectos antioxidantes y metabólicos favorables en los pacientes tratados con selenio.

En el estudio de (Muecke *et al.*, 2010) , 81 pacientes con deficiencia de selenio, 11 con cáncer de cérvix y 70 con cáncer de endometrio, fueron asignados aleatoriamente a recibir selenio o placebo durante el tratamiento con radioterapia. La suplementación con selenio (500 µg en días de radioterapia y 300 µg en días sin tratamiento) aumentó los niveles séricos del micronutriente y redujo la incidencia de diarrea inducida por la radioterapia. También se observó un aumento en la actividad del glutatión peroxidasa (GPx), una enzima antioxidante dependiente de selenio, lo que sugiere una posible protección celular frente al estrés oxidativo provocado por la radioterapia (Dasari *et al.*, 2013).

Finalmente, la revisión de (Krannich *et al.*, 2024) señala que la suplementación con selenio en dosis recomendadas y a corto plazo generalmente no presenta efectos secundarios graves. No obstante, el uso prolongado o en dosis altas puede aumentar el riesgo de ciertos tipos de cáncer de piel.

#### **4.1.4 Vitaminas E y D en cáncer de mama y atrofia vaginal:**

El efecto de la vitamina E en la atrofia vaginal inducida por el tamoxifeno ha sido evaluado en varios estudios, observándose que tanto la vitamina E como

la vitamina D mejoran significativamente esta condición. En comparación con el grupo placebo, ambas vitaminas aumentaron el índice de maduración vaginal y redujeron los síntomas relacionados (A. S. Barnhart *et al.*, 2024). Sin embargo, los hallazgos de (Oliveira *et al.*, 2023) indicaron que la vitamina E no tiene un impacto significativo en la recaída ni en la mortalidad por cáncer de mama.

Por otro lado, la revisión de (Bilani *et al.*, 2021) destacó los beneficios de la combinación de vitamina D con quimioterapia (ruxolitinib, tamoxifeno, inhibidores de histona deacetilasa y paclitaxel), señalando que la vitamina D potencia los efectos antitumorales y reduce los efectos secundarios en cáncer de mama. Además, la vitamina D se emplea para prevenir la osteoporosis iatrogénica en pacientes que reciben terapia de depleción de estrógenos. Los supositorios vaginales de vitamina D también han demostrado mejorar la atrofia vaginal en mujeres con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno.

Un estudio realizado en Irán entre 2019 y 2021 investigó el efecto de la vitamina D y/o simbióticos en 76 pacientes con cáncer de mama sometidas a terapia neoadyuvante. Las participantes fueron asignadas aleatoriamente a cuatro grupos: placebo, vitamina D, simbióticos y la combinación de ambos. Aunque no se encontró una relación clara entre las intervenciones y la respuesta completa patológica (pCR) ni con el índice Ki-67, se observó una disminución de TNF- $\alpha$ , especialmente en el grupo de vitamina D. Además, la IL-6 aumentó significativamente en los grupos con vitamina D, mientras que la IL-10 permaneció estable en los grupos de intervención. El índice antiinflamatorio aumentó notablemente en el grupo que recibió la combinación de vitamina D y simbióticos, sugiriendo un posible efecto sinérgico (Tirgar *et al.*, 2024).

En la revisión de (Van de Roovaart *et al.*, 2024) aunque se observó una posible asociación entre la vitamina B y un menor riesgo de cáncer de mama, otros estudios sugirieron una relación con un mayor riesgo, aunque con muestras más pequeñas. En cuanto a la vitamina E, algunos estudios han vinculado su consumo con un menor riesgo de cáncer de mama, aunque esta relación no es estadísticamente significativa, lo que impide establecer una conexión causal.

Además, no todas las formas de vitamina E parecen tener el mismo impacto, y su relación con el riesgo de cáncer podría variar según el tipo de vitamero y las características del tumor, como la presencia de receptores de estrógeno (Ciarcià *et al.*, 2022).

#### **4.1.5 Vitamina C y su relación con el cáncer:**

Al igual que la vitamina E, la vitamina C ha sido investigada por su posible impacto en la reducción del riesgo de cáncer de mama. En la revisión de (Xu *et al.*, 2022) se concluyó que la ingesta de vitamina C se asocia con un riesgo reducido de cáncer de mama. En un ensayo clínico de Babu *et al.*, 2000, se evaluaron los efectos de la suplementación con vitamina C (500 mg) y vitamina E (400 mg) durante 90 días, en combinación con tamoxifeno (10 mg dos veces al día) en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama. Los resultados mostraron que las pacientes tratadas solo con tamoxifeno experimentaron una reducción en los niveles de colesterol total, colesterol libre, fosfolípidos, ácidos grasos libres y colesterol LDL, mientras que los triglicéridos, colesterol HDL y VLDL aumentaron. Sin embargo, la terapia combinada con tamoxifeno, vitamina C y vitamina E logró reducir significativamente los niveles de colesterol total, LDL y VLDL, y disminuyó los triglicéridos, mientras que aumentaron los niveles de HDL y ésteres de colesterol.

Estos hallazgos coinciden con los de (Xu *et al.*, 2022) que analizaron la relación entre la ingesta de vitamina C y la neoplasia intraepitelial cervical, una lesión precursora del cáncer de cérvix. Se observó que un mayor consumo de vitamina C se asocia con un menor riesgo de desarrollar esta lesión. Sin embargo, un estudio previo realizado por Mackerras *et al.*, 1999 evaluó el efecto del  $\beta$ -caroteno y la vitamina C en 141 mujeres con neoplasia intraepitelial cervical de grado I (CIN I) durante dos años. Los resultados indicaron que ni el  $\beta$ -caroteno ni la vitamina C influyeron significativamente en la regresión o progresión de las lesiones. Aunque se observó cierta interacción entre ambos compuestos, el estudio concluyó que altas dosis de vitamina C y  $\beta$ -caroteno no parecen tener un impacto significativo en la evolución de las lesiones cervicales leves.

#### 4.1.6 Vitaminas e inmunoterapia:

(Lu *et al.*, 2024) investigaron la eficacia clínica del cantharidato de sodio y la vitamina B6 en combinación con quimiorradioterapia para tratar el cáncer de cérvix localmente avanzado. En este estudio, 120 pacientes fueron aleatorizadas en dos grupos: el grupo control recibió solo quimiorradioterapia, mientras que el grupo de estudio recibió también cantharidato de sodio y vitamina B6. No se encontraron diferencias significativas en la eficacia general ni en las tasas de control de la enfermedad entre ambos grupos. Sin embargo, el grupo de estudio mostró una mejora significativa en la función inmune postratamiento, con niveles más altos de células CD3+, CD4+ y una mayor relación CD4+/CD8+ en comparación con el grupo control.

Además, los marcadores tumorales (SCCA, CA125 y CEA) disminuyeron significativamente en ambos grupos tras el tratamiento, con los valores más bajos en el grupo de estudio. La calidad de vida, evaluada mediante el cuestionario Nottingham Health Profile, mejoró en ambos grupos, siendo la mejoría más pronunciada en el grupo de estudio. No se encontraron diferencias significativas en la incidencia de trombocitopenia entre los grupos, pero el grupo de estudio presentó una menor incidencia total de leucopenia, neutropenia y gastroenteritis inducida por la radioquimioterapia.

#### IV) $\beta$ -sitosterol

A pesar de los evidentes beneficios *in vitro* e *in vivo* del  $\beta$ -sitosterol como modulador de la apoptosis y angiogénesis, este compuesto enfrenta limitaciones clínicas significativas. Su dosificación y seguridad en combinación con tratamientos oncológicos estándar no están claramente establecidas. Su baja biodisponibilidad afecta la eficacia terapéutica y dificulta la determinación de dosis y formulaciones óptimas para lograr efectos clínicos relevantes. Además, su origen en diversas fuentes botánicas introduce variabilidad en su composición, impidiendo una estandarización que permita la comparación de

resultados y el establecimiento de protocolos de tratamientos seguros (Nandi *et al.*, 2024).

### **V) Resveratrol**

Estudios *in vitro* han demostrado que el resveratrol inhibe la proliferación de células de cáncer de mama, induciendo el arresto del ciclo celular y regulando la expresión de proteínas y vías de señalización asociadas. En el caso del cáncer de cervix, el resveratrol ejerce efectos anticancerígenos principalmente mediante la supresión de la proliferación celular, la inhibición de la metástasis y la inducción de apoptosis (Wu *et al.*, 2023).

En un estudio piloto realizado en mujeres posmenopáusicas con sobrepeso u obesidad, la suplementación diaria con 1 gramo de resveratrol durante 12 semanas tuvo efectos favorables en el metabolismo del estrógeno y en la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG). Específicamente, el resveratrol aumentó los niveles urinarios de 2-hidroxiestrone (2-OHE1), lo que llevó a un cambio favorable en la relación 2-OHE1/16 $\alpha$ -OHE1. No se observaron cambios significativos en las concentraciones séricas de estradiol, estrone ni testosterona. Aunque se reportaron algunos efectos adversos, como elevación de enzimas hepáticas, erupciones cutáneas, diarrea y aumento del colesterol total, los investigadores concluyeron que el resveratrol tiene efectos beneficiosos en los factores de riesgo relacionados con el cáncer de mama, específicamente aquellos asociados a hormonas. Sin embargo, enfatizaron la necesidad de estudios controlados con placebo más amplios para confirmar estos hallazgos y evaluar la atribución de los efectos adversos observados (Chow *et al.*, 2014).

#### **4.1.7 Alimentos específicos y su papel en el cáncer de mama y de cérvix.**

##### **I) El consumo de hongos: un aliado prometedor contra el cáncer de mama.**

Diversos estudios epidemiológicos y metaanálisis han identificado una asociación inversa entre el consumo de hongos y el riesgo de cáncer de mama.

Según la revisión de (Gariboldi *et al.*, 2023), por cada gramo de hongos consumido al día, el riesgo de cáncer de mama disminuye un 3%. Este efecto fue particularmente notable en mujeres posmenopáusicas, donde la reducción del riesgo fue de un 0.94% por cada gramo consumido. Aunque en mujeres premenopáusicas se observó una tendencia similar, los resultados no fueron estadísticamente significativos (J. Li *et al.*, 2014).

En poblaciones asiáticas, donde los hongos son un componente habitual de la dieta, los estudios también han revelado una relación similar, sugiriendo que el consumo regular y prolongado de hongos podría estar asociado con un menor riesgo de cáncer de mama, tanto en mujeres premenopáusicas como posmenopáusicas. Estos resultados apuntan a que los beneficios del consumo de hongos podrían ser aún más evidentes en grupos con una dieta rica en estos alimentos (Tabla 4).

## **II) Isoflavonas y cáncer de mama: efectos sobre la recurrencia, mortalidad y modulación por factores hormonales.**

El consumo de isoflavonas, especialmente derivadas de la soja, ha mostrado efectos significativos en la reducción de la recurrencia del cáncer de mama, particularmente en mujeres posmenopáusicas y en aquellas con cáncer de mama con receptores de estrógeno positivos. Según el estudio de (van Die *et al.*, 2024) la ingesta de 60 mg/día de isoflavonas redujo el riesgo de recurrencia en un 30%, con una mayor reducción observada a dosis más bajas (20-40 mg/día). Además, aunque no se observó una reducción significativa en la mortalidad específica por cáncer de mama, sí hubo una disminución de la mortalidad por todas las causas en pacientes en estadios III-IV.

Las isoflavonas, al actuar como fitoestrógenos, pueden inhibir enzimas clave como la aromatasa y la 17 $\beta$ -HSD, involucradas en la producción de estrógenos, ayudando a prevenir el crecimiento tumoral. La genisteína, en particular, ha demostrado inducir apoptosis en células con receptor de estrógeno

beta (ER- $\beta$ ), bloqueando vías de señalización como NF-kB, AKT y HER2 (Swathi Krishna et al., 2022).

En cuanto al cáncer de cérvix, no se ha podido establecer una relación clara entre el consumo de soja o isoflavonas y el riesgo de padecer la enfermedad, aunque algunos estudios sugieren que la ingesta de isoflavonas puede reducir el riesgo de cáncer de endometrio en mujeres posmenopáusicas (Chen & Chen, 2021). Un estudio de (Paul et al., 2019) indicó que una alta ingesta de soja se asocia con una reducción del 20% en el riesgo de cáncer de cérvix, y su combinación con té verde parece potenciar este efecto. La investigación sobre el impacto de las isoflavonas en el cáncer de mama revela una interacción compleja y multifactorial, donde los efectos varían según el tipo de isoflavona, el estado hormonal de la paciente, el uso de tamoxifeno y otros factores (Mauny et al., 2022).

Los estudios sobre las isoflavonas muestran que su impacto depende de varios factores, como el tipo de isoflavona, el estado hormonal de la paciente y el uso de tamoxifeno. En mujeres que toman tamoxifeno, una mayor ingesta de glicetina está asociada con un menor riesgo de recurrencia. Sin embargo, en mujeres que no toman tamoxifeno, una alta ingesta de isoflavonas podría incluso aumentar el riesgo de recurrencia (Zhang et al., 2012). Además, la relación entre la ingesta de isoflavonas y la mortalidad muestra una disminución general de la mortalidad, especialmente en mujeres con tumores ER-PR negativos que no recibían terapia hormonal (Guha et al., 2009; (Zhang et al., 2017)

### **III) El SFN como agente quimiopreventivo y terapéutico en diversos tipos de cáncer.**

El sulforafano (SFN), un compuesto natural presente en el brócoli y otras verduras crucíferas ha emergido como un prometedor agente anticancerígeno con efectos comprobados tanto in vitro como in vivo. Diversos estudios han revelado su impacto significativo en diferentes tipos de cáncer, incluidos el de mama y el de próstata, destacando su papel en la regulación de procesos

celulares fundamentales como el ciclo celular, la apoptosis, la inflamación, la defensa antioxidante y las vías de señalización celular (Nandini *et al.*, 2020).

El SFN ejerce sus efectos antitumorales a través de mecanismos complejos, incluidos los cambios epigenéticos que alteran la expresión génica. A nivel molecular, inhibe la actividad de las enzimas histona deacetilasas y reduce la metilación del ADN en promotores de genes importantes para el desarrollo del cáncer. En células de cáncer de mama, el SFN actúa inhibiendo la telomerasa inversa humana (hTERT) y enzimas como DNMT1 y DNMT3a, lo que lleva a la expresión de genes supresores de tumores y a la inducción de apoptosis (Li & Zhang, 2013; Meeran *et al.*, 2010; Nandini *et al.*, 2020). Además, modula proteínas claves en el ciclo celular, como la ciclina D1, CDK4 y pRB, lo que contribuye a la muerte de las células cancerosas (Y. Li & Zhang, 2013).

Aparte de estos efectos sobre el ciclo celular y la apoptosis, el SFN también impacta en otras vías de señalización celular. Se ha demostrado que modula la vía STAT3, ayudando a prevenir el cáncer de piel y melanoma inducidos por radiación ultravioleta (Nandini *et al.*, 2020). Además, reactiva epigenéticamente el factor de transcripción Nrf2, que activa la expresión de genes antioxidantes y desintoxicantes como HO-1, NQO1 y UGT1A1 (Su *et al.*, 2018). También regula la expresión de microARNs, que son pequeñas moléculas de ARN responsables de controlar la expresión de genes involucrados en el desarrollo del cáncer (Nandini *et al.*, 2020).

El SFN ha mostrado ser eficaz en la prevención de cánceres asociados a infecciones virales y bacterianas, como el cáncer de cervix inducido por el VPH y el cáncer gástrico relacionado con *Helicobacter pylori* (Nandini *et al.*, 2019). En modelos animales, ha mostrado reducir la progresión de lesiones precancerosas a cáncer de cervix y erradicar la infección por *H. pylori*. Además, modula la activación de los receptores toll-like (TLR) y la señalización de NF- $\kappa$ B, lo que contribuye a sus propiedades quimiopreventivas (Nandini *et al.*, 2019). El SFN también ha mostrado capacidad para sensibilizar las células cancerosas

resistentes a los fármacos a la apoptosis inducida por TRAIL, un ligando que promueve la muerte celular programada (Park *et al.*, 2007). En líneas celulares de cáncer de vejiga, los isotiocianatos presentes en extractos de brócoli, incluido el SFN, exhiben propiedades antiproliferativas (Nandini *et al.*, 2020; Park *et al.*, 2007).

#### **IV) Beneficios de los probióticos en la prevención y el tratamiento del cáncer.**

Los probióticos, microorganismos vivos que proporcionan beneficios para la salud, han demostrado tener un impacto prometedor en la prevención y el tratamiento de diversas enfermedades, incluido el cáncer de cervix (Pellegrini *et al.*, 2020). Estos microorganismos fortalecen la barrera epitelial del cervix, lo que dificulta la adhesión y colonización de patógenos como el VPH, un factor de riesgo importante para esta neoplasia. Además, los probióticos modulan el sistema inmunitario local, estimulando la producción de células inmunitarias y citoquinas que combaten la infección por VPH y previenen la progresión del cáncer. También compiten con el VPH por los sitios de unión en el epitelio cervical, reduciendo así su capacidad infecciosa. Aunque se necesitan más investigaciones, los probióticos se perfilan como una herramienta valiosa en la lucha contra el cáncer de cervix (Kandati *et al.*, 2022).

Por otro lado, (Barrea *et al.*, 2023) exploran la relación entre la microbiota intestinal y el cáncer de mama, especialmente en mujeres posmenopáusicas. Un microbioma intestinal saludable está relacionado con un mejor metabolismo de los estrógenos, lo cual podría reducir el riesgo de cáncer de mama. El consumo de probióticos como *Lactobacillus casei shirota*, presente en yogures y bebidas, e isoflavonas de soja podría disminuir el riesgo de este cáncer. En estudios con animales, los probióticos han inhibido el crecimiento de tumores a través de varios mecanismos, incluida la modulación inmune. También se ha sugerido que los probióticos pueden ayudar a mitigar los efectos secundarios de tratamientos

para el cáncer de mama, como los síntomas genitourinarios y mejorar la microbiota vaginal.

En los estudios de (Juan *et al.*, 2022; Pellegrini *et al.*, 2020), se investigó el impacto de los probióticos en pacientes con cáncer de mama sometidas a quimioterapia. El grupo que consumió probióticos mostró mejoras significativas en la memoria verbal, las habilidades visuoespaciales y la fluidez verbal, en comparación con el grupo placebo. Además, presentaron niveles más bajos de glucosa en sangre y colesterol LDL al finalizar la quimioterapia. También experimentaron menos náuseas y estreñimiento que el grupo placebo, aunque no se reportaron efectos secundarios graves en ninguno de los grupos.

#### **V) Potencial Farmacológico de la Cáscara de Granada**

Aunque la cáscara de la granada representa el 50% de la fruta, a menudo se desecha. Sin embargo, esta parte de la fruta es una fuente rica en compuestos bioactivos con prometedoras acciones farmacológicas. Investigaciones recientes destacan su contenido de fenoles, como los flavonoides, que le confieren una mayor capacidad antioxidante y antimicrobiana. Además, se han observado efectos antiinflamatorios. No obstante, se requiere más investigación para comprender en profundidad su interacción con el metabolismo de otros fármacos, ya que se ha identificado que inhibe citocromos, lo que podría alterar la biodisponibilidad, eficacia y toxicidad de estos últimos (Fahmy & Farag, 2022).

#### **VI) Impacto del té verde en pacientes con cáncer de mama y tratamiento con tamoxifeno**

El té verde, consumido habitualmente por pacientes con cáncer de mama, contiene EGCG, un compuesto que podría interactuar con el tamoxifeno, un fármaco clave en el tratamiento de esta enfermedad. Un estudio reciente (Braul *et al.*, 2020) investigó esta posible interacción farmacocinética. Pacientes en tratamiento con tamoxifeno durante al menos tres meses fueron incluidas en un ensayo clínico. Se comparó la monoterapia con tamoxifeno (28 días) frente a la

combinación de tamoxifeno y suplementos de té verde (1 g dos veces al día, 300 mg de EGCG) durante 14 días. Se midieron los niveles de endoxifeno, metabolito activo del tamoxifeno, mediante muestras de sangre. Los resultados no mostraron diferencias significativas en los niveles de endoxifeno entre ambos tratamientos. Este hallazgo sugiere que el consumo de té verde no altera la farmacocinética del tamoxifeno de manera clínicamente relevante en las condiciones estudiadas. Por lo tanto, este estudio no desaconseja el consumo de té verde en pacientes tratadas con tamoxifeno (Singla *et al.*, 2023).

### **VII) Ligninas: Protección Contra el Cáncer de Mama**

Las ligninas, polifenoles no flavonoides presentes en alimentos comunes de la dieta occidental como semillas, verduras, frutas y bebidas como café, té y vino, son transformadas por la microbiota intestinal en compuestos biológicamente activos, principalmente enterolignanos (enterolactona y enterodiol). Estos compuestos ejercen efectos antiinflamatorios y antioxidantes, actúan como activadores de receptores de estrógeno y modulan la expresión génica y/o la actividad enzimática. La revisión de (Baldi *et al.*, 2023) destaca los efectos beneficiosos y protectores de las ligninas en el cáncer de mama. A nivel preclínico, se han observado efectos positivos en la inflamación, el crecimiento tumoral, la angiogénesis y la metástasis. Dado que algunos tipos de tumores de mama son sensibles a las hormonas, un posible mecanismo de acción de las ligninas podría ser a través de la unión al receptor de estrógeno (ER), así como mediante la inhibición y regulación a la baja de HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano) y EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico). Ensayos clínicos han mostrado una correlación inversa entre el consumo de ligninas y el riesgo de cáncer de mama, específicamente en mujeres premenopáusicas para el cáncer de mama ER-negativo y en mujeres posmenopáusicas para el cáncer de mama ER-positivo.

### **VIII) Flavonoides y su Potencial en la Prevención y Tratamiento del Cáncer**

Los flavonoides, son compuestos vegetales ampliamente investigados, que se encuentran entre los nutrientes más prometedores para la salud y la prevención de enfermedades, después de las vitaminas y los minerales. En relación con el cáncer, los flavonoides marcan la pauta en la sección de prevención, pero también en su capacidad terapéutica. Se ha observado que flavonoides, flavonas e isoflavonas pueden influir en las funciones hormonales al inhibir la actividad de la aromatasa y unirse a los receptores de estrógeno, lo que sugiere un papel potencial en cánceres relacionados con hormonas. Así como también un menor riesgo de cáncer de mama en mujeres al aumentar el consumo de flavonoides y flavonas (Solnier *et al.*, 2023).

**Miricetina:** Es un flavonol natural abundante en frutas y verduras, ha despertado interés en la comunidad científica por su potencial nutracéutico. La revisión de (Trivedi *et al.*, 2024) explora su posible papel en la prevención del cáncer, pero enfatiza la necesidad de estudios preclínicos y clínicos exhaustivos. Estos estudios son cruciales para comprender los mecanismos moleculares que median sus efectos anticancerígenos y para determinar su seguridad, incluyendo la evaluación de posibles efectos secundarios a largo plazo.

| Especie | Biocompuestos                     | Resultados en cáncer de mama                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Resultados en cáncer de cérvix                        |
|---------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| -       | PUFAs ( $\omega$ -6: $\omega$ -3) | Aumenta $\omega$ -3 sérico (DHA/EPA), disminuye proporción $\omega$ -6/ $\omega$ -3 y ácido araquidónico; Mayor aumento de $\omega$ -3 en pacientes bien nutridas; Mayor mejora en fatiga (física y vigor) además de pocos eventos adversos leves (náuseas y molestias abdominales); Aumento de peso, IMC, niveles de albúmina | Reduce PGE2                                           |
| -       | Coenzima Q10 (CoQ10)              | Reduce significativamente los niveles de VEGF, IL-8, MMP-2 y MMP-9 (marcadores                                                                                                                                                                                                                                                 | Niveles significativamente más bajos en pacientes con |

|   |              |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                         |
|---|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   |              | inflamatorios y metaloproteinasas). Aumento en enzimas antioxidantes (no significativo).                                                                                                                                                               | CIN I, II y III en comparación con mujeres con Papanicolaou normal.                                                                                                                                     |
| - | Selenio      | Mejora linfedema en estadio III, con progresión a estadio II; Aumento de niveles sanguíneos de sustancias antiinflamatorias y antioxidante;                                                                                                            | Suplementación con 200 µg/día de selenio reduce la neoplasia intraepitelial cervical (NIC I) en un 88%; Aumento de niveles sanguíneos de sustancias antiinflamatorias y antioxidante.                   |
| - | Vitamina E   | No tiene un impacto significativo en la recaída o mortalidad; Mejora índice de maduración vaginal en mujeres con cáncer de mama.                                                                                                                       | Mejora atrofia vaginal inducida por tamoxifeno                                                                                                                                                          |
| - | Vitamina D   | otencia efectos antitumorales y reduce efectos secundarios de quimioterapia; Aumenta efectos positivos en combinación con tamoxifeno                                                                                                                   | No se encontró una relación clara con la respuesta patológica completa, pero disminuye TNF-α; Potencial efecto sinérgico con simbióticos, mejorando el índice antiinflamatorio                          |
| - | Vitamina C   | Suplementación con vitamina C junto con tamoxifeno mejora los niveles de lípidos; Asociada a menor riesgo de cáncer de mama                                                                                                                            | Mayor consumo de vitamina C se asocia con menor riesgo de neoplasia intraepitelial cervical; No muestra impacto significativo en la evolución de lesiones cervicales leves                              |
| - | β-sitosterol | Modulador de la apoptosis y angiogénesis ( <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> ); Limitaciones clínicas en combinación con tratamientos oncológicos estándar; Dificultades para establecer dosis y formulaciones óptimas para efectos clínicos relevantes | No se observan datos sobre su impacto en la progresión de cáncer de cérvix; Variabilidad en su composición debido a fuentes botánicas, lo que dificulta la estandarización y comparación de resultados. |

|                                    |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| -                                  | Resveratrol | Inhibe proliferación celular y induce arresto del ciclo celular (estudios <i>in vitro</i> ); Mejora metabolismo del estrógeno, especialmente en mujeres posmenopáusicas con sobrepeso/obesidad; Posibles efectos adversos: aumento de enzimas hepáticas, erupciones cutáneas, diarrea y aumento de colesterol total; Efectos beneficiosos en - factores de riesgo hormonales relacionados con el cáncer de mama | Suprime proliferación celular, inhibe metástasis y promueve apoptosis; Efectos anticancerígenos a través de vías de señalización y regulación de proteínas asociadas                     |
| -                                  | Isoflavonas | Reducción del riesgo de recurrencia en mujeres posmenopáusicas y con cáncer de mama con receptores de estrógeno positivos; Reducción de la mortalidad por todas las causas en estadios III-IV, pero sin reducción significativa en la mortalidad específica por cáncer de mama; Efectos varían según tipo de isoflavona, estado hormonal y uso de tamoxifeno                                                    | No hay relación clara entre isoflavonas y cáncer de cérvix, pero algunos estudios sugieren reducción del riesgo; Posible interacción con té verde que potencia efectos anticancerígenos. |
| -                                  | Ligninas    | Protección en cáncer de mama, especialmente en mujeres premenopáusicas (ER-negativo) y posmenopáusicas (ER-positivo); Actúan sobre el receptor de estrógeno y regulan HER2 y EGFR.                                                                                                                                                                                                                              | No se menciona relación directa con cáncer de cérvix.                                                                                                                                    |
| -                                  | Miricetina  | Pueden reducir el riesgo de cáncer de mama al inhibir la aromatasa y unirse a los receptores de estrógeno; Potencial anticancerígeno, pero se requieren más estudios preclínicos y clínicos                                                                                                                                                                                                                     | Efectos sobre cáncer de cérvix no específicos, pero se ha sugerido reducción de riesgos con flavonoides.                                                                                 |
| <b>Agaricus sylvaticus (Hongo)</b> | -           | Reducción significativa de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia; mejora del apetito.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Resultados no observados en cáncer de cérvix                                                                                                                                             |

|                                                               |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><i>Antrodia cinnamomea</i> (Hongo)</b>                     | -                               | No hubo diferencias significativas en supervivencia, control de la enfermedad o calidad de vida; disminución en recuentos de plaquetas y mejora en la calidad del sueño.                                                                                                                                                   | Resultados no observados en cáncer de cérvix                                                                                                                                                                 |
| <b><i>Brassica oleracea</i> var. <i>italica</i> (Brocoli)</b> | Sulforafano                     | Inhíbe el crecimiento tumoral a través de múltiples mecanismos (apoptosis, ciclo celular, etc.); Modula la expresión génica a través de cambios epigenéticos; Reduce la metilación del ADN y altera la expresión de microARNs; Sensibiliza células resistentes a la quimioterapia.                                         | Previene la progresión de lesiones precancerosas; Erradica la infección por <i>H. pylori</i> , un factor de riesgo para el cáncer de cérvix; Inhíbe el crecimiento tumoral y modula la señalización celular. |
| <b><i>Coriolus versicolor</i> (Hongo)</b>                     | -                               | Mejora del perfil inmunológico (aumento de linfocitos y disminución de ciertas interleucinas); reducción del 9% en la mortalidad a 5 años.                                                                                                                                                                                 | Resultados no observados en cáncer de cérvix                                                                                                                                                                 |
| <b><i>Ganoderma lucidum</i> (Hongo)</b>                       | -                               | Mejor respuesta al tratamiento (quimioterapia y radioterapia); mejoras en el perfil inmunológico; reducción de citocinas inflamatorias, mejora en la calidad de vida y reducción de la fatiga.                                                                                                                             | Resultados no observados en cáncer de cérvix                                                                                                                                                                 |
| <b><i>Glycine max</i> (soja)</b>                              | Glicetina, dadzeina, genisteína | Reducción del riesgo de recurrencia, especialmente en mujeres posmenopáusicas y con receptores de estrógeno positivos; Reducción de la mortalidad en estadios avanzados; Relación dosis-respuesta no lineal para la recurrencia; Efectos variables según el tipo de isoflavona, el estado hormonal y el uso de tamoxifeno. | Reducción del riesgo de recurrencia hasta en un 20% en poblaciones asiáticas; Disminuye riesgo en mayor medida combinado con té verde                                                                        |
| <b><i>Grifola frondosa</i> (Maitake)</b>                      | -                               | Bien tolerado; efectos inmunológicos (aumento en interleucinas y células T); eficacia óptima en dosis intermedias.                                                                                                                                                                                                         | Resultados no observados en cáncer de cérvix                                                                                                                                                                 |

|                                                        |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><i>Lentinula edodes</i><br/>(Hongo)</b>             | -    | Mejora del pronóstico; atenuación de efectos secundarios de la quimioterapia; mejoras en la calidad de vida y el perfil inmunológico.                                                                                                                                                                                                                                                             | Resultados no observados en cáncer de cérvix                                                                                                                                 |
| <b>Probióticos</b>                                     | -    | Posible asociación con menor riesgo de cáncer de mama. Reducción de la incidencia de (deterioro cognitivo relacionado con la quimioterapia); Mejora en la función cognitiva después de la quimioterapia; Reducción de los niveles de glucosa y colesterol LDL después de la quimioterapia; Disminución de náuseas y estreñimiento durante la quimioterapia; Modulación del microbiota intestinal. | Fortalece la barrera epitelial del cervix; Estimula la producción de células inmunitarias y citoquinas; Compiten con el VPH por los sitios de unión en el epitelio cervical. |
| <b><i>Punica granatum</i><br/>(Cáscara de Granada)</b> | -    | Efectos antioxidantes, antiinflamatorios y antimicrobianos; Inhibe citocromos, lo que puede alterar la biodisponibilidad y eficacia de otros fármacos                                                                                                                                                                                                                                             | No se ha establecido relación directa con cáncer de cérvix.                                                                                                                  |
| <b>Té verde</b>                                        | EGCG | Podría interactuar con el tamoxifeno sin alterar significativamente su farmacocinética                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | No se menciona impacto específico sobre cáncer de cérvix.                                                                                                                    |

**Tabla 4: Resumen de los principales resultados obtenidos en el contexto de cáncer de mama y cérvix.** En la tabla se detallan los alimentos estudiados, especificando los biocompuestos clave asociados a efectos relevantes tanto en el cáncer de mama como en el de cérvix.

## **Capítulo 5: Discusión de los resultados**

La relación entre nutrición, suplementación y el cáncer ha cobrado una relevancia creciente en la medicina moderna, especialmente cuando se considera la integración de enfoques como la nutraceutica como coadyuvante en el tratamiento del cáncer. A través de los estudios analizados, se destaca la posibilidad de utilizar suplementos nutricionales como los ácidos grasos  $\omega$ -3, la coenzima Q10, las vitaminas antioxidantes y las dietas populares como herramientas complementarias que podrían tener un impacto significativo en el manejo de la enfermedad. Sin embargo, esta integración debe realizarse de manera cuidadosa y personalizada, teniendo en cuenta no solo las características bioquímicas y fisiológicas de cada paciente, sino también la fase del tratamiento en la que se encuentra.

La nutraceutica, entendida como el uso de alimentos funcionales o suplementos nutricionales con propiedades terapéuticas, ha emergido como una opción interesante para complementar los tratamientos convencionales del cáncer. Varios estudios respaldan la idea de que los ácidos grasos  $\omega$ -3, los antioxidantes y otros nutrientes pueden ofrecer beneficios en la mejora del estado nutricional y la reducción de los efectos secundarios de la quimioterapia, como la fatiga y la inflamación. Esto es particularmente relevante, dado que muchos tratamientos oncológicos, como la quimioterapia y la radioterapia, tienen efectos adversos graves que afectan la calidad de vida del paciente. Su uso en este contexto no es solo preventivo, sino también como coadyuvante, ayudando a mitigar los daños colaterales y a mejorar la respuesta general del cuerpo.

No obstante, el uso de nutraceuticos en pacientes con cáncer debe ser considerado con cautela, ya que puede haber interacciones entre los suplementos y los medicamentos oncológicos. Además, el tipo de cáncer y las características específicas de cada paciente (edad, estado hormonal, etc.) juegan un papel crucial en la efectividad y seguridad de estas intervenciones.

Un tema importante que surge en este debate es la diferencia en las necesidades nutricionales y la respuesta a los suplementos según la fase hormonal del paciente, en particular en mujeres pre y postmenopáusicas. En el

caso de pacientes premenopáusicas, la intervención nutricional y el uso de suplementos deben ser más delicados, ya que los niveles hormonales fluctuantes pueden influir en la absorción y metabolización de ciertos nutrientes, lo que afecta la eficacia de los tratamientos. Por ejemplo, el uso de suplementos como los ácidos grasos  $\omega$ -3 puede ser particularmente útil para reducir la inflamación y la fatiga, pero en esta población, la interacción con las hormonas reproductivas podría ser un factor relevante que requiere un monitoreo cercano.

En contraste, en pacientes postmenopáusicas, donde los niveles hormonales son más estables y reducidos, la suplementación con nutracéuticos puede tener un impacto diferente, especialmente en aquellos que están recibiendo tratamientos como la terapia hormonal, que disminuye los niveles de estrógenos. Las dietas ricas en antioxidantes y ácidos grasos  $\omega$ -3, junto con suplementos como la coenzima Q10, podrían desempeñar un papel crucial en la protección celular y la mejora de la función inmune, lo cual es fundamental para prevenir recurrencias y mejorar la calidad de vida después del tratamiento. De hecho, algunos estudios sugieren que la nutrición en esta fase postratamiento puede influir no solo en la calidad de vida, sino también en la reducción del riesgo de metástasis.

El debate sobre cuándo y cómo incorporar la nutracéutica en el manejo del cáncer se intensifica al considerar las diferentes fases del tratamiento: preventivo, de tratamiento activo y postratamiento. Durante la fase de tratamiento, los pacientes son más vulnerables a los efectos secundarios de los tratamientos convencionales, lo que abre la puerta a la utilización de suplementos como la coenzima Q10 y los ácidos grasos  $\omega$ -3 para mejorar la tolerancia a la quimioterapia y reducir la inflamación. Sin embargo, existe un debate sobre el momento adecuado para iniciar esta suplementación. Mientras algunos argumentan que la introducción de estos suplementos durante la quimioterapia podría ayudar a reducir los efectos secundarios y mejorar la respuesta terapéutica, otros advierten que el uso de algunos nutrientes podría interferir con la acción de los medicamentos. Esta preocupación es válida, pero

es importante destacar que investigaciones recientes sugieren que con una supervisión adecuada y una dosis controlada, los beneficios superan los posibles riesgos.

En la fase preventiva, los enfoques nutricionales que incluyen dietas mediterráneas y antioxidantes podrían desempeñar un papel crucial en la reducción del riesgo de recurrencia, especialmente cuando se combinan con la actividad física y otros hábitos saludables. La dieta, rica en alimentos antiinflamatorios y antioxidantes, parece ser un factor importante para la prevención secundaria del cáncer, ayudando a prevenir nuevas incidencias en pacientes con antecedentes. En este contexto, el uso de nutraceuticos no solo tiene un potencial preventivo, sino también protector frente a la aparición de nuevos tumores.

Finalmente, en la fase postratamiento, donde los pacientes están en remisión o en seguimiento, la nutrición desempeña un papel crucial para restaurar la salud general y evitar la recaída. En este período, los suplementos como la vitamina D, los antioxidantes y los ácidos grasos  $\omega$ -3, junto con dietas antiinflamatorias, podrían ayudar a fortalecer el sistema inmune, reducir el estrés oxidativo y mejorar la recuperación física. Además, las dietas como la mediterránea y la DASH, que son ricas en fibra, grasas saludables y micronutrientes esenciales, podrían ayudar a mejorar la función metabólica y reducir el riesgo de comorbilidades asociadas, como enfermedades cardiovasculares y diabetes, que son comunes en pacientes que han recibido tratamientos agresivos como la quimioterapia.

### **Posibilidad de integración en la dieta ecuatoriana**

Los resultados obtenidos sugieren la necesidad de promover patrones dietéticos que incluyan alimentos ricos en compuestos bioactivos, tales como hongos, vegetales crucíferos, alimentos fermentados y fuentes de flavonoides. La inclusión de estos alimentos en la dieta ecuatoriana podría ser factible, dado que el país posee una diversidad alimentaria que podría facilitar la integración

de nutraceuticos en la dieta cotidiana. Alimentos locales como la guanábana, el cacao, la quinua y el amaranto contienen compuestos antioxidantes y antiinflamatorios que podrían desempeñar un papel protector en la prevención del cáncer. Sin embargo, su incorporación en el tratamiento debe ser respaldada por evidencia científica sólida, garantizando su eficacia y seguridad. La evaluación de aspectos culturales y socioeconómicos también es fundamental para garantizar la aceptación y sostenibilidad de estas intervenciones dietéticas en las regiones del Ecuador.

La importancia de estos hallazgos radica en la posibilidad de integrar la nutraceutica como un componente complementario en el manejo oncológico proporcionando así nuevas estrategias para mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de las pacientes.

## **Capítulo 6: Conclusiones y recomendaciones**

## **6.1. Conclusiones**

Los nutraceuticos constituyen una estrategia complementaria prometedora en la oncología, con potencial para modular procesos clave como la inflamación crónica, el estrés oxidativo y la respuesta inmune. Su integración en la dieta puede mejorar la calidad de vida de los pacientes y optimizar la eficacia de los tratamientos convencionales.

Las dietas ricas en compuestos bioactivos, como la mediterránea y la DASH, han demostrado efectos protectores y coadyuvantes en el cáncer de mama y cérvix. Sin embargo, su uso debe ser supervisado por profesionales de la salud, asegurando su adecuación a las necesidades individuales y al estadio de la enfermedad.

El contexto ecuatoriano permite la incorporación de alimentos locales con propiedades nutraceuticas, ofreciendo una alternativa accesible y culturalmente adaptable. No obstante, es fundamental fortalecer la regulación y supervisión de su uso en pacientes oncológicos para garantizar su seguridad y eficacia.

Se requieren más estudios clínicos que validen su impacto terapéutico y establezcan directrices claras para su aplicación en la práctica oncológica.

### **Sesgo de selección:**

La mayoría de las investigaciones analizadas provienen de poblaciones específicas, principalmente de Europa, Estados Unidos y Asia, lo que limita la capacidad de extrapolar los resultados a otras regiones o contextos. Además, algunos estudios que contaban con ensayos clínicos bien diseñados no lograron generar resultados consistentes debido a factores externos, como la mortalidad de los participantes, incompatibilidades con el protocolo del estudio o la negativa de los pacientes a participar.

Por otro lado, varios de los biocompuestos utilizados en los ensayos, los cuales no mostraron efectos significativos o resultados negativos, fueron aplicados en contextos inapropiados, ya sea en etapas incorrectas de la

enfermedad o en pacientes que no cumplían con los criterios adecuados para beneficiarse de los tratamientos.

Es importante señalar que, mientras que el cáncer de mama ha sido ampliamente investigado a nivel mundial, el cáncer de cérvix sigue siendo menos estudiado, lo que contribuye a una significativa falta de información sobre esta patología, incluyendo la escasez de ensayos clínicos que evalúen el uso de nutraceuticos en su tratamiento.

## **6.2. Recomendaciones**

- Promover los descubrimientos mediante conferencias y publicaciones destinadas a expertos en salud y a la comunidad.
- Fomentar estudios acerca de la incorporación de nutraceuticos en otras enfermedades crónicas.
- Sugerir la incorporación de nutraceuticos en las directrices nacionales de tratamiento de enfermedades oncológicas.
- Implementar programas para promover el consumo de alimentos con alto contenido de polifenoles,  $\omega$ -3, hongos, soja en Ecuador.
- Crear programas que incorporen alimentos nutraceuticos en los sistemas de cuidado primario.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abrahantes Ruiz, A. A., Oliver Cruz, M., González González del Pino, M. M., Rodríguez Palacios, K., Muñoz Hernández, O. N., Castro Berberena, A., Abrahantes Ruiz, A. A., Oliver Cruz, M., González González del Pino, M. M., Rodríguez Palacios, K., Muñoz Hernández A. (2019). Cáncer cérvicouterino. Algo para reflexionar. *MediSur*, 17(6), 857-866.

Al-Hilli, Z., & Wilkerson, A. (2021). Breast Surgery: Management of Postoperative Complications Following Operations for Breast Cancer. *The Surgical Clinics of North America*, 101(5), 845-863. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2021.06.014>

Alfaro López, D. P., Canales Ramos, L. M., Domínguez Monterrubio, G. E., Ruvalcaba Ledezma, J. C., Cortés Ascencio, S. Y., Solano Pérez, C. T., Torres Lestrade, O. D., Prado Peláez, J. G., & Reynoso Vázquez, J. (2020). Virus del Papiloma Humano: Conocimiento en alumnas de Secundaria en Pachuca, Hidalgo y su impacto en la prevención. *Journal of Negative and No Positive Results*, 5(10), 1134-1144. <https://doi.org/10.19230/jonnpr.3762>

Alonso Bolaños, M., Gutiérrez Sánchez, J., Ledesma Domínguez, F., & Tadeo Castro, R. (2020). Etnografía de los procesos alimentarios y el poder en las regiones indígenas de Chiapas. *Estudios de Cultura Maya*, 56 , 261-291. <https://doi.org/10.19130/iifl.ecm.2020.56.2.0010>

Al-Hilli, Z., & Wilkerson, A. (2021). Breast Surgery: Management of Postoperative Complications Following Operations for Breast Cancer. *The Surgical Clinics of North America*, 101(5), 845-863. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2021.06.014>

American Cancer Society. (2020, enero 3). Factores de riesgo para el cáncer de cuello uterino. <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-cuello-uterino/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>

American Cancer Society. (2021, noviembre 19). Carcinoma ductal in situ (DCIS). <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-seno/acerca/tipos-de-cancer-de-seno/carcinoma-ductal-in-situ.html>

American Cancer Society. (2022, enero 25). Lobular Carcinoma in Situ | LCIS. Carcinoma lobulillar in situ (CLIS). <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/non-cancerous-breast-conditions/lobular-carcinoma-in-situ.html>

Arellano-Martínez, R., Ramírez-González, L.-R., Saucedo-Ortíz, J.-A., González-Ojeda, A., Fuentes-Orozco, C., Pérez-Landeros, J. E., Arellano-Martínez, R., Ramírez-González, L.-R., Saucedo-Ortíz, J.-A., González-Ojeda, A., Fuentes-Orozco, C., & Pérez-Landeros, J. E. (2018). Reconstrucción mamaria postmastectomía. Análisis y resultados en un hospital de tercer nivel en México. *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana*, 44(2), 187-191. <https://doi.org/10.4321/s0376-78922018000200011>

Alimohammadi, M., Rahimi, A., Faramarzi, F., Golpour, M., Jafari-Shakib, R., Alizadeh-Navaei, R., & Rafiei, A. (2021). Effects of coenzyme Q10 supplementation on inflammation, angiogenesis, and oxidative stress in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled-trials. *Inflammopharmacology*, 29(3), 579-593. <https://doi.org/10.1007/s10787-021-00817-8>

Almassri, H. F., Abdul Kadir, A., Srour, M., & Foo, L. H. (2024). The Effects of Omega-3 Fatty Acids and Vitamin D Supplementation on the Nutritional Status of Women with Breast Cancer in Palestine: An Open-Label Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, 16(22), Article 22. <https://doi.org/10.3390/nu16223960>

Arévalo B., A. R., Arévalo Salazar, D. E., & Villarroel Subieta, C. J. (2017). EL CÁNCER DE CUELLO UTERINO. *Revista Médica La Paz*, 23(2), 45-56.

Aronson, J. K. (2017). Defining 'nutraceuticals': Neither nutritious nor pharmaceutical. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 83(1), 8-19. <https://doi.org/10.1111/bcp.12935>

Arnold, M., Morgan, E., Rungay, H., Mafra, A., Singh, D., Laversanne, M., Vignat, J., Gralow, J. R., Cardoso, F., Siesling, S., & Soerjomataram, I. (2022). Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *Breast* (Edinburgh, Scotland), 66, 15-23. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.08.010>

Aurioles Quintana, L. D., Pedraza González, L. A., López Jurado, J. C., Figueroa Gómez Crespo, P., Aurioles Quintana, L. D., Pedraza González, L. A., López Jurado, J. C., & Figueroa Gómez Crespo, P. (2024). Tendencias de la histerectomía y riesgo de complicaciones. *Ginecología y obstetricia de México*, 92(7), 295-302. <https://doi.org/10.24245/gom.v92i7.9794>

Asangbeh-Kerman, S. L., Davidović, M., Taghavi, K., Dhokotera, T., Manasyan, A., Sharma, A., Jaquet, A., Musick, B., Twizere, C., Chimbetete, C., Murenzi, G., Tweya, H., Muhairwe, J., Wools-Kaloustian, K., Technau, K.-G., Anastos, K., Yotebieng, M., Jousse, M., Ezechi, O., ... IeDEA. (2024). Cervical cancer prevention and care in HIV clinics across sub-Saharan Africa: Results of a facility-based survey. <https://hdl.handle.net/1805/43466>

Astorga-Ramírez, A., Sánchez-Portuguez, J., Solís-Barquero, S. M., Astorga-Ramírez, A., Sánchez-Portuguez, J., & Solís-Barquero, S. M. (2022). Revisión de los factores de riesgo y factores protectores para el cáncer de mama. *Acta Médica Costarricense*, 64(4), 6-16.

Aranzazu, S.-L., Tigreros, A., Arias-Gómez, A., Zapata-Rivera, J., & Portilla, J. (2022). BF3-Mediated Acetylation of Pyrazolo[1,5-a]pyrimidines and Other  $\pi$ -Excedent (N-Hetero)arenes. *The Journal of Organic Chemistry*, 87(15), 9839-9850. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c00881>

Baldi, S., Tristán Asensi, M., Pallecchi, M., Sofi, F., Bartolucci, G., & Amedei, A. (2023). Interplay between Lignans and Gut Microbiota: Nutritional, **Página 90 de 107**

Functional and Methodological Aspects. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 28(1), 343. <https://doi.org/10.3390/molecules28010343>

Barnhart, A., Anthony, A., Conaway, K., Sibbitt, B., Delaney, E., Haluschak, J., Kathula, S., & Chen, A. (2024). Safety and efficacy of Vitamin C, Vitamin E, and selenium supplementation in the oncology setting: A systematic review. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 30(4), 678-696. <https://doi.org/10.1177/10781552231182362>

Barrea, L., Verde, L., Auriemma, R. S., Vetrani, C., Cataldi, M., Frias-Toral, E., Pugliese, G., Camajani, E., Savastano, S., Colao, A., & Muscogiuri, G. (2023). Probiotics and Prebiotics: Any Role in Menopause-Related Diseases? *Current Nutrition Reports*, 12(1), 83-97. <https://doi.org/10.1007/s13668-023-00462-3>

Baretta, Z., Mocellin, S., Goldin, E., Olopade, O. I., & Huo, D. (2016). Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 95(40), e4975. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004975>

Ben-Dror, J., Shalamov, M., & Sonnenblick, A. (2022). The History of Early Breast Cancer Treatment. *Genes*, 13(6), 960. <https://doi.org/10.3390/genes13060960>

Beam, A., Clinger, E., & Hao, L. (2021). Effect of Diet and Dietary Components on the Composition of the Gut Microbiota. *Nutrients*, 13(8), Article 8. <https://doi.org/10.3390/nu13082795>

Bilani, N., Elson, L., Szuchan, C., Elimimian, E., Saleh, M., & Nahleh, Z. (2021). Newly-identified Pathways Relating Vitamin D to Carcinogenesis: A Review. *In Vivo (Athens, Greece)*, 35(3), 1345-1354. <https://doi.org/10.21873/invivo.12387>

Bhatla, N., Aoki, D., Sharma, D. N., & Sankaranarayanan, R. (2021). Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *International Journal of Gynaecology and*

Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics, 155 Suppl 1(Suppl 1), 28-44. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13865>

Braal, C. L., Husaarts, K. G. A. M., Seuren, L., Oomen-de Hoop, E., de Bruijn, P., Buck, S. A. J., Bos, M. E. M. M., Thijs-Visser, M. F., Zuetenhorst, H. J. M., Mathijssen-van Stein, D., Vastbinder, M. B., van Leeuwen, R. W. F., van Gelder, T., Koolen, S. L. W., Jager, A., & Mathijssen, R. H. J. (2020). Influence of green tea consumption on endoxifen steady-state concentration in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Breast Cancer Research and Treatment*, 184(1), 107-113. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05829-6>

Bogani, G., Murgia, F., Ditto, A., & Raspagliesi, F. (2019). Sentinel node mapping vs. lymphadenectomy in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecologic Oncology*, 153(3), 676-683. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.03.254>

Braal, C. L., Husaarts, K. G. A. M., Seuren, L., Oomen-de Hoop, E., de Bruijn, P., Buck, S. A. J., Bos, M. E. M. M., Thijs-Visser, M. F., Zuetenhorst, H. J. M., Mathijssen-van Stein, D., Vastbinder, M. B., van Leeuwen, R. W. F., van Gelder, T., Koolen, S. L. W., Jager, A., & Mathijssen, R. H. J. (2020). Influence of green tea consumption on endoxifen steady-state concentration in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Breast Cancer Research and Treatment*, 184(1), 107-113. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05829-6>

Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rubio, I. T., Zackrisson, S., Senkus, E., & ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). (2019). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 30(8), 1194-1220. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173>

Cantarero, C. D., & Bosch, I. C. (2022). INFLUENCIA DE LAS REDES SOCIALES EN LA ALIMENTACIÓN SALUDABLE.

Cañada Millán, J., Hurtado Sarabia, J. L., Ramos Carrera, N., Quevedo Santos, Y., Cañada Millán, J., Hurtado Sarabia, J. L., Ramos Carrera, N., & Quevedo Santos, Y. (2021). Proteína de pescado: Nutrición e innovación. *Nutrición Hospitalaria*, 38(SPE2), 35-39. <https://doi.org/10.20960/nh.3795>

Carvalho, H. de A., & Mauro, G. P. (2023). History of radiotherapy in the treatment of uterine cervix cancer: An overview. *Revista Da Associacao Medica Brasileira* (1992), 69(suppl 1), e2023S126. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.2023S126>

Castaldo, L., Narváez, A., Izzo, L., Graziani, G., Gaspari, A., Minno, G. D., & Ritieni, A. (2019). Red Wine Consumption and Cardiovascular Health. *Molecules* (Basel, Switzerland), 24(19), 3626. <https://doi.org/10.3390/molecules24193626>

Coles, C. E., Griffin, C. L., Kirby, A. M., Titley, J., Agrawal, R. K., Alhasso, A., Bhattacharya, I. S., Brunt, A. M., Ciurlionis, L., Chan, C., Donovan, E. M., Emson, M. A., Harnett, A. N., Haviland, J. S., Hopwood, P., Jefford, M. L., Kaggwa, R., Sawyer, E. J., Syndikus, I., ... IMPORT Trialists. (2017). Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* (London, England), 390(10099), 1048-1060. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31145-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31145-5)

Chen, L.-R., & Chen, K.-H. (2021). Utilization of Isoflavones in Soybeans for Women with Menopausal Syndrome: An Overview. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(6), 3212. <https://doi.org/10.3390/ijms22063212>

Chen, B., Zhang, G., Li, X., Ren, C., Wang, Y., Li, K., Mok, H., Cao, L., Wen, L., Jia, M., Li, C., Guo, L., Wei, G., Lin, J., Li, Y., Zhang, Y., Han-Zhang, H., Liu, J., Lizaso, A., & Liao, N. (2020). Comparison of BRCA versus non-BRCA germline mutations and associated somatic mutation profiles in patients with unselected breast cancer. *Aging*, 12(4), 3140-3155. <https://doi.org/10.18632/aging.102783>

Chow, H.-H. S., Garland, L. L., Heckman-Stoddard, B. M., Hsu, C.-H., Butler, V. D., Cordova, C. A., Chew, W. M., & Cornelison, T. L. (2014). A pilot clinical study of resveratrol in postmenopausal women with high body mass index: Effects on systemic sex steroid hormones. *Journal of Translational Medicine*, 12, 223. <https://doi.org/10.1186/s12967-014-0223-0>

Ciarcià, G., Bianchi, S., Tomasello, B., Acquaviva, R., Malfa, G. A., Naletova, I., La Mantia, A., & Di Giacomo, C. (2022). Vitamin E and Non-Communicable Diseases: A Review. *Biomedicines*, 10(10), 2473. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102473>

Contreras, J., Hernández, J. C., & Arnaiz, M. G. (2005). Alimentación y cultura: Perspectivas antropológicas. Grupo Planeta (GBS).

Crosbie, E. J., Einstein, M. H., Franceschi, S., & Kitchener, H. C. (2013). Human papillomavirus and cervical cancer. *The Lancet*, 382(9895), 889-899. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60022-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60022-7)

Doorbar, J., Quint, W., Banks, L., Bravo, I. G., Stoler, M., Broker, T. R., & Stanley, M. A. (2017). The Biology and Life-Cycle of Human Papillomaviruses. *Vaccine*, 30, F55-F70. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.083>

Duffy, S. W., Vulkan, D., Cuckle, H., Parmar, D., Sheikh, S., Smith, R. A., Evans, A., Blyuss, O., Johns, L., Ellis, I. O., Myles, J., Sasieni, P. D., & Moss, S. M. (2020). Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality (UK Age trial): Final results of a randomised, controlled trial. *The Lancet. Oncology*, 21(9), 1165-1172. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30398-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30398-3)

Esther Ugo Alumna, Emmanuel Ifeanyi Obeagu, PC de Okechukwu Ugwu, & Chinyere Nneoma Ugwu. (2024). Beyond Conventional Therapies: Exploring Nutritional Interventions for Cervical Cancer Patients. Auctores.

<https://www.auctoresonline.org/article/beyond-conventional-therapies-exploring-nutritional-interventions-for-cervical-cancer-patients>

Fahmy, H. A., & Farag, M. A. (2022). Ongoing and potential novel trends of pomegranate fruit peel; a comprehensive review of its health benefits and future perspectives as nutraceutical. *Journal of Food Biochemistry*, 46(1), e14024. <https://doi.org/10.1111/jfbc.14024>

Ferlay J. (2020). Cancer today. <http://gco.iarc.fr/today/home>

Garcia, D., Spruill, L. S., Irshad, A., Wood, J., Kepecs, D., & Klauber-DeMore, N. (2018). The Value of a Second Opinion for Breast Cancer Patients Referred to a National Cancer Institute (NCI)-Designated Cancer Center with a Multidisciplinary Breast Tumor Board. *Annals of Surgical Oncology*, 25(10), 2953-2957. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6599-y>

Grimm, L. J., Rahbar, H., Abdelmalak, M., Hall, A. H., & Ryser, M. D. (2022). Ductal Carcinoma in Situ: State-of-the-Art Review. *Radiology*, 302(2), 246-255. <https://doi.org/10.1148/radiol.211839>

Gorzynik-Debicka, M., Przychodzen, P., Cappello, F., Kuban-Jankowska, A., Marino Gammazza, A., Knap, N., Wozniak, M., & Gorska-Ponikowska, M. (2018). Potential Health Benefits of Olive Oil and Plant Polyphenols. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(3), 686. <https://doi.org/10.3390/ijms19030686>

Guasch-Ferré, M., & Willett, W. C. (2021). The Mediterranean diet and health: A comprehensive overview. *Journal of Internal Medicine*, 290(3), 549-566. <https://doi.org/10.1111/joim.13333>

Guha, N., Kwan, M. L., Quesenberry, C. P., Weltzien, E. K., Castillo, A. L., & Caan, B. J. (2009). Soy isoflavones and risk of cancer recurrence in a cohort of breast cancer survivors: The Life After Cancer Epidemiology study. *Breast Cancer Research and Treatment*, 118(2), 395-405. <https://doi.org/10.1007/s10549-009-0321-5>

Hanahan, D. (2022). Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery*, 12(1), 31-46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>

Jain, S., Purohit, A., Nema, P., Vishwakarma, H., & Jain, P. K. (2022). A Brief Review on Nutraceuticals and its Application. *Asian Journal of Dental and Health Sciences*, 2(1), Article 1. <https://doi.org/10.22270/ajdhs.v2i1.10>

Jablonska, E., Li, Q., Reszka, E., Wieczorek, E., Tarhonska, K., & Wang, T. (2021). Therapeutic Potential of Selenium and Selenium Compounds in Cervical Cancer. *Cancer Control: Journal of the Moffitt Cancer Center*, 28, 10732748211001808. <https://doi.org/10.1177/10732748211001808>

Johnson, A. R., Kimball, S., Epstein, S., Recht, A., Lin, S. J., Lee, B. T., James, T. A., & Singhal, D. (2019). Lymphedema Incidence After Axillary Lymph Node Dissection: Quantifying the Impact of Radiation and the Lymphatic Microsurgical Preventive Healing Approach. *Annals of Plastic Surgery*, 82(4S Suppl 3), S234-S241. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000001864>

Juan, Z., Chen, J., Ding, B., Yongping, L., Liu, K., Wang, L., Le, Y., Liao, Q., Shi, J., Huang, J., Wu, Y., Ma, D., Ouyang, W., & Tong, J. (2022). Probiotic supplement attenuates chemotherapy-related cognitive impairment in patients with breast cancer: A randomised, double-blind, and placebo-controlled trial. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 161, 10-22. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.11.006>

Kandati, K., Belagal, P., Nannepaga, J. S., & Viswanath, B. (2022). Role of probiotics in the management of cervical cancer: An update. *Clinical Nutrition ESPEN*, 48, 5-16. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2022.02.017>

Kissel, M., Rambeau, A., Achkar, S., Lecuru, F., & Mathevet, P. (2020). Challenges and advances in cervix cancer treatment in elder women. *Cancer Treatment Reviews*, 84, 101976. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.101976>

Kleckner, A. S., Culakova, E., Kleckner, I. R., Belcher, E. K., Demark-Wahnefried, W., Parker, E. A., Padula, G. D. A., Ontko, M., Janelins, M. C.,

Mustian, K. M., & Peppone, L. J. (2021). Nutritional Status Predicts Fatty Acid Uptake from Fish and Soybean Oil Supplements for Treatment of Cancer-Related Fatigue: Results from a Phase II Nationwide Study. *Nutrients*, 14(1), 184. <https://doi.org/10.3390/nu14010184>

Konstantinidou, P., Szydlo, R. M., Chase, A., & Goldman, J. M. (2000). Cytogenetic status pre-transplant as a predictor of outcome post bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukaemia. *Bone Marrow Transplantation*, 25(2), 143-146. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1702133>

Krannich, F., Mücke, R., Büntzel, J., Schomburg, L., Micke, O., Hübner, J., & Dörfler, J. (2024). A systematic review of Selenium as a complementary treatment in cancer patients. *Complementary Therapies in Medicine*, 86, 103095. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2024.103095>

Lara Peñaranda, R. (2020). Estudio de la profundidad de conización mediante Iletz y la persistencia de lesión precursora de cáncer de cérvix y de infección por vph postconización [Http://purl.org/dc/dcmitype/Text, Universidad Católica San Antonio de Murcia]. En Estudio de la profundidad de conización mediante Iletz y la persistencia de lesión precursora de cáncer de cérvix y de infección por vph postconización. <https://portalinvestigacion.um.es/documentos/63c0b2333df4c204fbaf4765>

La Vecchia, C. (2017). Ovarian cancer: Epidemiology and risk factors. *European Journal of Cancer Prevention: The Official Journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, 26(1), 55-62. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000217>

Lee, O., Ivancic, D., Allu, S., Shidfar, A., Kenney, K., Helenowski, I., Sullivan, M. E., Muzzio, M., Scholtens, D., Chatterton, R. T., Bethke, K. P., Hansen, N. M., & Khan, S. A. (2015). Local transdermal therapy to the breast for breast cancer prevention and DCIS therapy: Preclinical and clinical evaluation. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 76(6), 1235-1246. <https://doi.org/10.1007/s00280-015-2848-y>

Liontos, M., Kyriazoglou, A., Dimitriadis, I., Dimopoulos, M.-A., & Bamias, A. (2019). Systemic therapy in cervical cancer: 30 years in review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 137, 9-17. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.02.009>

Li, Y., & Zhang, T. (2013). Targeting cancer stem cells with sulforaphane, a dietary component from broccoli and broccoli sprouts. *Future Oncology (London, England)*, 9(8), 1097-1103. <https://doi.org/10.2217/fon.13.108>

Lu, D., Chen, X., Mu, Y., Guo, J., & Zhang, L. (2024). Clinical Efficacy of Sodium Cantharidate Vitamin B6 Combined with Concurrent Chemoradiotherapy in the Treatment of Local Advanced Cervical Cancer and its Influence on Tumor Markers. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 30(12), 176-181.

Mauny, A., Faure, S., & Derbré, S. (2022). Phytoestrogens and Breast Cancer: Should French Recommendations Evolve? *Cancers*, 14(24), 6163. <https://doi.org/10.3390/cancers14246163>

Meeran, S. M., Patel, S. N., & Tollefsbol, T. O. (2010). Sulforaphane Causes Epigenetic Repression of hTERT Expression in Human Breast Cancer Cell Lines. *PLOS ONE*, 5(7), e11457. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011457>

Maiuolo, J., Gliozzi, M., Carresi, C., Musolino, V., Oppedisano, F., Scarano, F., Nucera, S., Scicchitano, M., Bosco, F., Macri, R., Ruga, S., Cardamone, A., Coppoletta, A., Mollace, A., Cognetti, F., & Mollace, V. (2021). Nutraceuticals and Cancer: Potential for Natural Polyphenols. *Nutrients*, 13(11), 3834. <https://doi.org/10.3390/nu13113834>

Mayadev, J. S., Ke, G., Mahantshetty, U., Pereira, M. D., Tarnawski, R., & Toita, T. (2022). Global challenges of radiotherapy for the treatment of locally advanced cervical cancer. *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, 32(3), 436-445. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-003001>

Maughan, K. L., Lutterbie, M. A., & Ham, P. S. (2010). Treatment of breast cancer. *American Family Physician*, 81(11), 1339-1346.

McGaugh, E., & Barthel, B. (2022). A Review of Ketogenic Diet and Lifestyle. *Missouri Medicine*, 119(1), 84-88.

Montero, M. L., Rojas-Garbanzo, C., Usaga, J., & Pérez, A. M. (2022). Composición nutricional, contenido de compuestos bioactivos y capacidad antioxidante hidrofílica de frutas costarricenses seleccionadas1. *Agronomía Mesoamericana*, 33(2). <https://www.redalyc.org/journal/437/43769732009/html/>

Mora, A. S., Castillo, A. S., & Ellis, C. G. (2020). Actualización de prevención y detección de cáncer de cérvix. *Revista Medica Sinergia*, 5(3), Article 3. <https://doi.org/10.31434/rms.v5i3.395>

Moss, E. L., Taneja, S., Munir, F., Kent, C., Robinson, L., Potdar, N., Sarhanis, P., & McDermott, H. (2016). Iatrogenic Menopause After Treatment for Cervical Cancer. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, 28(12), 766-775. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2016.08.016>

Muecke, R., Schomburg, L., Glatzel, M., Berndt-Skorka, R., Baaske, D., Reichl, B., Buentzel, J., Kundt, G., Prott, F. J., Devries, A., Stoll, G., Kisters, K., Bruns, F., Schaefer, U., Willich, N., Micke, O., & German Working Group Trace Elements and Electrolytes in Oncology-AKTE. (2010). Multicenter, phase 3 trial comparing selenium supplementation with observation in gynecologic radiation oncology. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 78(3), 828-835. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.08.013>

Nandi, S., Nag, A., Khatua, S., Sen, S., Chakraborty, N., Naskar, A., Acharya, K., Calina, D., & Sharifi-Rad, J. (2024). Anticancer activity and other biomedical properties of  $\beta$ -sitosterol: Bridging phytochemistry and current pharmacological evidence for future translational approaches. *Phytotherapy Research: PTR*, 38(2), 592-619. <https://doi.org/10.1002/ptr.8061>

Nandini, D. B., Rao, R. S., Deepak, B. S., & Reddy, P. B. (2020). Sulforaphane in broccoli: The green chemoprevention!! Role in cancer prevention and therapy. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology: JOMFP*, 24(2), 405. [https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP\\_126\\_19](https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_126_19)

Ndiaye, M., Diop, G., Derbois, C., Spadoni, J.-L., Noirel, J., Medina-Santos, R., Coulonges, C., Torres, M., Dieye, A., Sembene, M., Deleuze, J.-F., Toledano, A., Dem, A., Zagury, J.-F., & Le Clerc, S. (2023). Gene expression profiling of peripheral blood mononuclear cells from women with cervical lesions reveals new markers of cancer. *Oncology Reports*, 49(6), 1-9. <https://doi.org/10.3892/or.2023.8555>

Neerja Bhatla, Lynette Denny, & Super Usuario. (2021). Cáncer de cuello uterino: Actualización 2021. FASGO. <https://www.fasgo.org.ar/index.php/gineco-oncologia/2588-cancer-de-cuello-uterino-actualizacion-2021>

Nicoletti, C. F., Delfino, H. B. P., Pinhel, M. a. S., Noronha, N. Y., Pinhanelli, V. C., Quinhoneiro, D. C. G., Oliveira, B. a. P., Marchini, J. S., & Nonino, C. B. (2019). Impact of green tea epigallocatechin-3-gallate on HIF1- $\alpha$  and mTORC2 expression in obese women: Anti-cancer and anti-obesity effects? *Nutrición Hospitalaria*, 36(2), 315-320. <https://doi.org/10.20960/nh.2216>

Nishikawa, H., Goto, M., Fukunishi, S., Asai, A., Nishiguchi, S., & Higuchi, K. (2021). Cancer Cachexia: Its Mechanism and Clinical Significance. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16), 8491. <https://doi.org/10.3390/ijms22168491>

Oliveira, V. A., Oliveira, I. K. F., Pereira, I. C., Mendes, L. K. F., Carneiro da Silva, F. C., Torres-Leal, F. L., de Castro E Sousa, J. M., & Paiva, A. de A. (2023). Consumption and supplementation of vitamin E in breast cancer risk, treatment, and outcomes: A systematic review with meta-analysis. *Clinical Nutrition ESPEN*, 54, 215-226. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2023.01.032>

OMS. (2022). Informe: Salud y Cancer OMS. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

Ostroverkhova, D., Przytycka, T. M., & Panchenko, A. R. (2023). Cancer driver mutations: Predictions and reality. *Trends in Molecular Medicine*, 29(7), 554-566. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2023.03.007>

Okunade, K. S. (2020). Human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology: The Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 40(5), 602-608. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1634030>

Palan, P. R., Mikhail, M. S., Shaban, D. W., & Romney, S. L. (2003). Plasma concentrations of coenzyme Q10 and tocopherols in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *European Journal of Cancer Prevention*, 12(4), 321.

Parra-Soto, S., Martínez-Sanguinetti, M. A., Leiva-Ordoñez, A. M., Petermann-Rocha, F., Lasserre-Laso, N., Celis-Morales, C., Parra-Soto, S., Martínez-Sanguinetti, M. A., Leiva-Ordoñez, A. M., Petermann-Rocha, F., Lasserre-Laso, N., & Celis-Morales, C. (2020). Una dieta antiinflamatoria disminuiría el riesgo de mortalidad por todas las causas. *Revista médica de Chile*, 148(12), 1863-1864. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872020001201863>

Park, S. Y., Kim, G. Y., Bae, S.-J., Yoo, Y. H., & Choi, Y. H. (2007). Induction of apoptosis by isothiocyanate sulforaphane in human cervical carcinoma HeLa and hepatocarcinoma HepG2 cells through activation of caspase-3. *Oncology Reports*, 18(1), 181-187.

Paul, P., Koh, W.-P., Jin, A., Michel, A., Waterboer, T., Pawlita, M., Wang, R., Yuan, J.-M., & Butler, L. M. (2019). Soy and tea intake on cervical cancer risk: The Singapore Chinese Health Study. *Cancer Causes & Control*, 30(8), 847-857. <https://doi.org/10.1007/s10552-019-01173-3>

Pedraza-Rodríguez, E. M., González-Velázquez, V. E., Orobio-Águila, A. M., Rodríguez-Rodríguez, L. L., Pérez-Moreno, L. E., & Palmas-Mora, S. (2020). Resultados de la radioterapia en pacientes con cáncer cérvicouterino infiltrante. *SPIMED*, 1(3), Article 3.

Pellegrini, M., Ippolito, M., Monge, T., Violi, R., Cappello, P., Ferrocino, I., Cocolin, L. S., De Francesco, A., Bo, S., & Finocchiaro, C. (2020). Gut microbiota composition after diet and probiotics in overweight breast cancer survivors: A randomized open-label pilot intervention trial. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 74, 110749. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110749>

Prasad, S., Gupta, S. C., & Tyagi, A. K. (2017). Reactive oxygen species (ROS) and cancer: Role of antioxidative nutraceuticals. *Cancer Letters*, 387, 95-105. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.03.042>

Ramón, T. (2015). Detección precoz de cáncer del cuello uterino en mujeres en edad fértil que acudieron al servicio de papanicolaou (PAP) del Centro de Salud de Yatytay, durante el periodo de enero a junio del 2015. 65 [X]-65 [X].

Rossi, L., Mazzara, C., & Pagani, O. (2019). Diagnosis and Treatment of Breast Cancer in Young Women. *Current Treatment Options in Oncology*, 20(12), 86. <https://doi.org/10.1007/s11864-019-0685-7>

Salman, L., & Covens, A. (2024). Fertility Preservation in Cervical Cancer-Treatment Strategies and Indications. *Current Oncology (Toronto, Ont.)*, 31(1), 296-306. <https://doi.org/10.3390/curroncol31010019>

Serrano, J. J., Delgado, B., & Medina, M. Á. (2020). Control of tumor angiogenesis and metastasis through modulation of cell redox state. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, 1873(2), 188352. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188352>

Seyfried, T. N., & Shelton, L. M. (2010). Cancer as a metabolic disease. *Nutrition & Metabolism*, 7(1), 7. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-7-7>

Shrivastava, S. B. L., Agrawal, G., Mittal, M., & Mishra, P. (2015). Management of Vaginal Cancer. <http://www.eurekaselect.com>. <https://www.eurekaselect.com/article/70609>

Sibai, M., Cervilla, S., Grases, D., Musulen, E., Lazcano, R., Mo, C.-K., Davalos, V., Fortian, A., Bernat, A., Romeo, M., Tokheim, C., Grande, E., Real, F., Barretina, J., Lazar, A. J., Ding, L., Esteller, M., Bailey, M. H., & Porta-Pardo, E. (2023). The spatial landscape of Cancer Hallmarks reveals patterns of tumor ecology (p. 2022.06.18.496114). bioRxiv. <https://doi.org/10.1101/2022.06.18.496114>

Simanca, M. I. G., Londoño, L. C. P., & Freyle, N. J. G. (2020). Detección, discriminación y cuantificación de pequeñas secuencias de nucleótidos por Espectroscopía Infrarroja por Transformada de Fourier (FTIR) en la identificación molecular del Virus Del Papiloma Humano.

Singh, D., Vignat, J., Lorenzoni, V., Eslahi, M., Ginsburg, O., Lauby-Secretan, B., Arbyn, M., Basu, P., Bray, F., & Vaccarella, S. (2023). Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: A baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. *The Lancet. Global Health*, 11(2), e197-e206. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(22\)00501-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00501-0)

Singla, R. K., Wang, X., Gundamaraju, R., Joon, S., Tsagkaris, C., Behzad, S., Khan, J., Gautam, R., Goyal, R., Rakmai, J., Dubey, A. K., Simal-Gandara, J., & Shen, B. (2023). Natural products derived from medicinal plants and microbes might act as a game-changer in breast cancer: A comprehensive review of preclinical and clinical studies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 63(33), 11880-11924. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2097196>

Schwenk, P., David J. Sheerin, Jathish Ponnu, & Ana María Staudt. (2021). Descubrimiento de una nueva función del complejo CCR4-NOT en la señalización lumínica mediada por el fitocromo A en plantas—PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33783355>

Starek-Świechowicz, B., Budziszewska, B., & Starek, A. (2021). Endogenous estrogens-breast cancer and chemoprevention. *Pharmacological Reports: PR*, 73(6), 1497-1512. <https://doi.org/10.1007/s43440-021-00317-0>

Solnier, J., Chang, C., & Pizzorno, J. (2023). Consideration for Flavonoid-Containing Dietary Supplements to Tackle Deficiency and Optimize Health. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(10), 8663. <https://doi.org/10.3390/ijms24108663>

Swathi Krishna, S., Kuriakose, B. B., & Lakshmi, P. K. (2022). Effects of phytoestrogens on reproductive organ health. *Archives of Pharmacal Research*, 45(12), 849-864. <https://doi.org/10.1007/s12272-022-01417-y>

Suárez, F. C. (2018). Terapéutica del cáncer de cuello uterino, una revisión de la literatura. <https://www.redalyc.org/journal/719/71964816008/html/>

Suarez-Zdunek, M. A., Arentoft, N. S., Krohn, P. S., Lauridsen, E. H. E., Afzal, S., Høgh, J., Thomsen, M. T., Knudsen, A. D., Nordestgaard, B. G., Hillingsø, J. G., Villadsen, G. E., Holland-Fischer, P., Rasmussen, A., Fialla, A. D., Feldt-Rasmussen, U., & Nielsen, S. D. (2024). Prevalence of hyperthyroidism and hypothyroidism in liver transplant recipients and associated risk factors. *Scientific Reports*, 14(1), 7828. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-58544-3>

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

Tesch, M. E., & Partridge, A. H. (2022). Treatment of Breast Cancer in Young Adults. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting, 42, 1-12. [https://doi.org/10.1200/EDBK\\_360970](https://doi.org/10.1200/EDBK_360970)

Tirgar, A., Rezaei, M., Ehsani, M., Salmani, Z., Rastegari, A., Jafari, E., Khandani, B. K., Nakhaee, N., Khaksari, M., & Moazed, V. (2024). Exploring the synergistic effects of vitamin D and synbiotics on cytokines profile, and treatment response in breast cancer: A pilot randomized clinical trial. *Scientific Reports*, 14(1), 21372. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-72172-x>

Toro-Montoya, A. I., & Tapia-Vela, L. J. T.-V. (2021). Virus del papiloma humano (VPH) y cáncer. *Medicina y Laboratorio*, 25(2), 467-483. <https://doi.org/10.36384/01232576.431>

Torrades, S. (2020). El origen genético del cáncer de mama. *Offarm*, 22(6), 108-112.

Trivedi, A., Hasan, A., Ahmad, R., Siddiqui, S., Srivastava, A., Misra, A., & Mir, S. S. (2024). Flavonoid Myricetin as Potent Anticancer Agent: A Possibility towards Development of Potential Anticancer Nutraceuticals. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 30(1), 75-84. <https://doi.org/10.1007/s11655-023-3701-5>

Van de Roovaart, H. J., Stevens, M. M., Goodridge, A. E., Baden, K. R., Sibbitt, B. G., Delaney, E., Haluschak, J., Kathula, S., & Chen, A. M. H. (2024). Safety and efficacy of vitamin B in cancer treatments: A systematic review. *Journal of Oncology Pharmacy Practice: Official Publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*, 30(3), 451-463. <https://doi.org/10.1177/10781552231178686>

van Die, M. D., Bone, K. M., Visvanathan, K., Kyrø, C., Aune, D., Ee, C., & Paller, C. J. (2024). Phytonutrients and outcomes following breast cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *JNCI Cancer Spectrum*, 8(1), pkad104. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkad104>

Vela Flórez, L., Turrado Sánchez, E., Piñeiro Vidal, M. J., & Correa Orbán, I. (2019). El adenocarcinoma de cérvix como causa infrecuente de sangrado vaginal en la mujer joven. *Medicina de Familia. SEMERGEN*, 39(3), 168-170. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2012.01.004>

Villarreal, E., Fierro, C., Romero, L., & Morales, G. (2022). Characterization of Cryosurgery Technique and Technology. *Revista Minerva: Multidisciplinaria de Investigación Científica*, 3(8), 32-41.

Wang, W., Chi, L., Peng, R., & Li, N. (2024). Comment on Zhao et al. (2023) «Non-pharmacological interventions to prevent and treat delirium in older people:

An overview of systematic reviews». *International Journal of Nursing Studies*, 152, 104700. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2024.104700>

Winters, S., Martin, C., Murphy, D., & Shokar, N. K. (2017). Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 151, 1-32. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.07.002>

Wu, S.-X., Xiong, R.-G., Huang, S.-Y., Zhou, D.-D., Saimaiti, A., Zhao, C.-N., Shang, A., Zhang, Y.-J., Gan, R.-Y., & Li, H.-B. (2023). Effects and mechanisms of resveratrol for prevention and management of cancers: An updated review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 63(33), 12422-12440. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2101428>

Wuryanti, S., Andrijono, A., Susworo, S., & Witjaksono, F. (2015). The Effect of High Poly Unsaturated Fatty Acid (PUFA) Dietary Supplementation on Inflammatory Status of Patients with Advanced Cervical Cancer on Radiation Treatment. *Acta Medica Indonesiana*, 47(1), Article 1. <https://actamedindones.org/index.php/ijim/article/view/8>

Yadav, G., Srinivasan, G., & Jain, A. (2024). Cervical cancer: Novel treatment strategies offer renewed optimism. *Pathology, Research and Practice*, 254, 155136. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2024.155136>

Us-Medina, U., Millán-Linares, M. del C., Arana-Argaes, V. E., Segura-Campos, M. R., Us-Medina, U., Millán-Linares, M. del C., Arana-Argaes, V. E., & Segura-Campos, M. R. (2020). Actividad antioxidante y antiinflamatoria in vitro de extractos de chaya (*Cnidoscolus aconitifolius* (Mill.) I.M. Johnst). *Nutrición Hospitalaria*, 37(1), 46-55. <https://doi.org/10.20960/nh.02752>

Xu, K., Peng, R., Zou, Y., Jiang, X., Sun, Q., & Song, C. (2022). Vitamin C intake and multiple health outcomes: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 73(5), 588-599. <https://doi.org/10.1080/09637486.2022.2048359>

Zaric, R. Z., Jankovic, S., Zaric, M., Milosavljevic, M., Stojadinovic, M., & Pejicic, A. (2021). Tratamiento antimicrobiano de infecciones invasivas causadas por *Morganella morganii*: Revisión sistemática. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 39(4), 404-412. <https://doi.org/10.1016/j.ijmmb.2021.06.005>

Ziali, K. (2019). ALIMENTACIÓN Y CULTURA: REFLEXIONES DESDE LA ANTROPOLOGÍA. [https://www.academia.edu/42744276/ALIMENTACION\\_Y\\_CULTURA\\_REFLEXIONES\\_DESDE\\_LA\\_ANTROPOLOGIA](https://www.academia.edu/42744276/ALIMENTACION_Y_CULTURA_REFLEXIONES_DESDE_LA_ANTROPOLOGIA)

Zhang, F. F., Haslam, D. E., Terry, M. B., Knight, J. A., Andrulis, I. L., Daly, M. B., Buys, S. S., & John, E. M. (2017). Dietary isoflavone intake and all-cause mortality in breast cancer survivors: The Breast Cancer Family Registry. *Cancer*, 123(11), 2070-2079. <https://doi.org/10.1002/cncr.30615>

Zhang, Y.-F., Kang, H.-B., Li, B.-L., & Zhang, R.-M. (2012). Positive Effects of Soy Isoflavone Food on Survival of Breast Cancer Patients in China. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13(2), 479-482. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2012.13.2.479>

Zheng, W., Pu, M., Li, X., Du, Z., Jin, S., Li, X., Zhou, J., & Zhang, Y. (2023). Deep learning model accurately classifies metastatic tumors from primary tumors based on mutational signatures. *Scientific Reports*, 13(1), 8752. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-35842-w>