

**REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LA FITOTERAPIA Y LOS EFECTOS  
CITOTÓXICOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER HUMANO CON  
APLICABILIDAD EN CANINOS**



**HENRY ALEXANDER BASTOS MOYANO**

**DEISY JHOANA PARDO PULIDO**

**Universidad Antonio Nariño**

**Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia**

**Sede (Bogotá), Colombia**

**2022**

**REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LA FITOTERAPIA Y LOS EFECTOS  
CITOTÓXICOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER HUMANO CON  
APLICABILIDAD EN CANINOS**



**HENRY ALEXANDER BASTOS MOYANO**

**DEISY JHOANA PARDO PULIDO**

**Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de;**

**Médico Veterinario**

**Director**

**Dolly Patricia Pardo Mora MV, MSc PhD**

**Co-Director**

**Orlando Alfredo Torres García – MV, PhD,**

**Universidad Antonio Nariño**

**Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia**

**Sede (Bogotá), Colombia**

**2022**

## Resumen

El cáncer es la segunda causa de muerte a nivel mundial, debido a que es una patología de carácter multifactorial y por esta razón es necesario investigar sobre diferentes tratamientos que sean más efectivos, entre ellos nos vemos obligados a la búsqueda de nuevas alternativas que nos guíen en este camino. El objetivo de esta revisión es enfatizar sobre la importancia de esta patología, por esta razón el papel que desempeñan los animales es importante en el ámbito científico como modelo ya que las neoplasias son muy comunes en la especie canina. Es por esto que se han buscado avances en diferentes campos terapéuticos con el fin de controlar este tema de salud pública. Las plantas han tenido un valor significativo durante tiempos ancestrales en distintas culturas por tener propiedades medicinales, los cuales según reportes de literatura poseen propiedades citotóxicas sobre distintas líneas celulares como por ejemplo a la MCF-7. Se pueden describir algunas plantas las cuales contienen estos principios activos como el *Crotón Lechleri*, *Heliotropium Indicum* y *Pterocarpum santalinus*Linn.

**Palabras clave:** Cáncer, Citotóxico, Fitoterapia, Revisión Bibliográfica, Canino, Alcaloides, Línea Celular, MCF-7 Principios activos, *Crotón Lechleri*, *Heliotropium Indicum* y *Pterocarpum santalinus*Linn.

### Abstract

Cancer is the second cause of death worldwide, because it is a multifactorial pathology and for this reason it is necessary to investigate different treatments that are more effective, among them we are forced to search for new alternatives that guide us on this way. The objective of this review is to emphasize the importance of this pathology, for this reason the role played by animals is important in the scientific field.

or model since neoplasms are very common in the canine species. This is why advances have been sought in different therapeutic fields in order to control this public health issue. Plants have had a significant value during ancient times in different cultures for having medicinal properties, which according to literature reports have cytotoxic properties on different cell lines such as MCF-7. Some plants can be described which contain these active ingredients such as *Crotón Lechleri*, *Heliotropium Indicum* and *Pterocarpum santalinus Linn.*

**Keywords:** Cancer, Cytotoxic, Phytotherapy, Literature Review, Canine, Alkaloids, Cell Line, MCF-7 Active Principles, Croton Lechleri, Heliotropium Indicum and Pterocarpum santalinusLinn.

## Tabla de contenido

1	Introducción	6
2	Planteamiento Del Problema	8
2.1	93	103.1
	113.1.1	114
	Marco Teórico	12
	<i>Crotón lechleri:</i>	14
	<i>Heliotropium Indicum Linn:</i>	14
	<i>Pterocarpum santalinus Linn:</i>	15
5		16 <i>Diseño:</i>
		16
	<i>Estrategia de Búsqueda:</i>	16
	<i>Criterios de Inclusión y Exclusión:</i>	16
	<i>Extracción de los Datos:</i>	16
	<i>Análisis de los Datos:</i>	16
6	Resultados	17
	Gráfica 1	17
	Gráfica 2	18
	Tabla 2	19
	Tabla 3	20
7	Análisis De Resultados	22
8	Discusión	24
	Conflictos De Intereses	24
	925Tabla	1
		25
	Tabla 4	33
10	33	

## Introducción

El cáncer es una de las enfermedades con mayor incidencia actualmente, donde día a día crece su importancia y se desconoce más su comportamiento, esto se da por ser una enfermedad de carácter multifactorial (Lehnert M, 1996) y que entre más respuestas se adquieren con el paso del tiempo crecen de la mano también las preguntas, es como si cada vez más nos alejamos del origen causal, así que se lucha con esto diariamente en la investigación sin tratar de perder el enfoque. Al abarcar en la rama de la medicina veterinaria podemos evidenciar que no estamos lejos de esta patología, como comenta Hoyland en el 2000 “cáncer es cáncer”, sin importar si se desarrolla en una persona, un perro, o un gato”. El cáncer es una de las causas de muerte más comunes en perros geriátricos, reportándose que un 45% de los perros que vivieron 10 años o más, murieron de cáncer y donde el riesgo de morbilidad debido a neoplasias en caninos es de 2.13% (Elgue, v 2012). Algunos de los cánceres más comunes en mascotas según su orden de mayor presentación son: melanoma, cáncer mamario, linfoma, leucemia, cáncer testicular y osteosarcoma (Neck, 2010).

Diferentes estudios en el ámbito científico enfatizan la importancia que esta patología ha alcanzado y como se trata en la línea del tiempo, además comprender la diversidad de manifestaciones que puede tomar esta enfermedad. Por esta razón el papel que desempeñan los animales es importante en el ámbito científico como modelo, ya que las neoplasias son muy comunes en la especie canina, entre esas están los tumores mamaros malignos donde el porcentaje llega a 62,5% (carcinomas 58,33% y sarcomas 4,17%) donde se piensa que este aumento puede obedecer a variados factores, entre los cuales estarían un aumento de cancerígenos y una vida más larga de los animales (Guajardo G., U. 1988).

En la terapéutica existen gran variedad de medicamentos, los cuales ayudan a mitigar los impactos que esta enfermedad causa en los humanos y en los animales, pero bien sabemos que hasta la actualidad no se posee una herramienta para poder erradicar el problema de una manera definitiva todas las manifestaciones que el cáncer presenta como por ejemplo el cáncer de glándula mamaria. Muchos de los medicamentos que hoy por hoy se manejan en estos procesos son a base de origen vegetal, “Las plantas han formado la base de los sistemas tradicionales de medicina, los cuales han existido por cientos de años” (Laza L, 2003) de ahí la importancia de la investigación sobre especies vegetales, donde en diversos estudios se han demostrado la eficacia para el tratamiento de diferentes patologías; uno de estos claros ejemplos es la especie *Heliotropium indicum* en donde gracias a sus propiedades antimicrobianas, antitumorales, antifertilidad, antituberculosas, antiinflamatoria, anti catarata, analgésico y cicatrizante (Anupam R , 2015) hacen que esta planta sea motivo de estudio en el ámbito oncológico de la medicina humana y medicina veterinaria.

En la siguiente revisión bibliográfica se muestran una recopilación de diferentes estudios que nos ayudan a comprender más sobre el cáncer y sus respectivos tratamientos fitoterapéuticos para inhibir el proceso de carcinogénesis; por otra parte, responde a la necesidad de generar e incentivar la participación de estudiantes y profesionales en las

distintas áreas de la ciencia que quieran trabajar con estos procesos fitoterapéuticos, los cuales en la actualidad han vuelto a cobrar importancia. Así mismo comprender desde otro panorama esta patología y usar esta investigación para explicar de mejor manera otros aspectos como su aplicación desde el punto toxicológico, farmacológico y terapéutico.

## Planteamiento Del Problema

El cáncer es la principal causa de muerte en todo el mundo según la organización mundial de salud (OMS), en 2015 se atribuyeron a esta enfermedad 8.8 millones de defunciones (WHO, 2018), los cinco tipos de cáncer que causan un mayor número de fallecimientos en orden de mayor a menor presentación son: pulmonar, hepático, colorrectal, gástrico y mamario (OMS, 2019). Los valores estadísticos obtenidos por la OMS dan a entender que el cáncer tiene una gran importancia médica por su alta tasa de incidencia y mortalidad en humanos; teniendo en cuenta los datos mencionados anteriormente es importante contrastar con la tasa de incidencia en la población animal principalmente en animales de compañía, ya que es en esta en la cual nos vamos a enfocar; sin embargo, es estrictamente necesario realizar tal comparación.

El cáncer tiene varios factores que pueden ser desencadenantes para su manifestación clínica como edad, sexo, antecedentes genéticos, distribución geográfica, estructura corporal, factores ambientales, hormonales, reproductivos y alimentarios, esto con el fin de comprender la presentación del cáncer (Rodríguez CSA. et al. 2006). Al abordar la rama de la medicina veterinaria podemos evidenciar que es una patología de igual importancia y que a través del tiempo ha tomado fuerza despertando el interés investigativo sobre esta enfermedad.

El cáncer es una enfermedad importante en los animales de compañía y una de las principales causas de muerte en perros geriátricos (Egenvall y col., 2000). Así mismo se ha reportado la incidencia de los tumores benignos y malignos en perros y gatos de aproximadamente 1077 casos por cada 100.000 perros al año y 188 casos por cada 100.000 gatos al año; esto indica que los perros tienen alrededor de seis veces más probabilidad de neoplasias que los gatos. En los perros el 67,6% de las neoplasias fueron encontradas en la piel y el tejido conectivo, mientras que en los gatos es el 44,8% que se encuentra en estos sitios (Argyle y Nasir, 2004). En una reciente investigación de la mortalidad canina en el Reino Unido, el cáncer respondió al 27 % de todas las muertes (Bravo Salabarría, et al.,2019). Estudios de varios registros en el mundo han informado una incidencia de 282 a 1126 casos por 100.000 animales al año con neoplasias; su ocurrencia fue más alta en tumores mamarios y tumor venéreo transmisible en caninos (Merlo, D. F. et al., 2008; Vascellari, M. et al.,2009) y así mismo en la especie canina los tumores mamarios son el segundo grupo de neoplasias más frecuentes después de los tumores de piel. “En las hembras son los tumores más comunes, suponiendo el 52% de todas las neoplasias” (Peruzzo N. L., 2017). Mientras el tiempo avanza, corre la búsqueda de una solución definitiva para esta enfermedad, las investigaciones no cesan para poder determinar el origen del cáncer.

Investigaciones etnobotánicas demuestran que diversos extractos de plantas poseen compuestos que pueden ser de gran utilidad en la lucha contra el cáncer. Sin embargo, solo un porcentaje mínimo ha sido estudiado (Beyna A, et al. 2004; Desai AG, et al. 2008; Díaz



A, et al. 2011). Teniendo en cuenta esta información podemos tener una clara idea que muchos de los compuestos farmacológicos usados actualmente son de origen vegetal y que el carente estudio botánico que existe en la actualidad hace que se desconozca las propiedades variables que poseen algunas plantas, por ejemplo: en los Estados Unidos de América de los 141 medicamentos contra el cáncer que existen en el mercado aproximadamente el 67% de éstos son de origen natural (Vega- Avila et al., 2006).

No podemos obviar este origen natural de ciertos medicamentos, ya que muchos de nuestros ancestros daban fe de sus efectos sanatorios en diversas enfermedades, “Perú es un país poseedor de una gran biodiversidad y experiencia en el uso tradicional de plantas medicinales, diversas evidencias demuestran que desde la época pre inca e inca los médicos ‘Jampik Kamayok’, hacían uso de medicamentos herbolarios” (Mostacero et al., 2019). Y así mismo con lo anteriormente mencionado podemos formar bases sólidas que permitirán explorar fuentes botánicas, de especies poco conocidas, pero con alto valor terapéutico en la rama de la medicina veterinaria.

## **1.1 Pregunta De Investigación**

¿Puede tener la fitoterapia un efecto citotóxico sobre el cáncer canino?

### **Justificación**

Colombia es un país que posee inmensas riquezas naturales, según lo plantean Quintero, Lizarazú, Robayo, Lobo y Molano, donde plantas silvestres se emplean para diversidad de dolencias y Colombia es un país privilegiado en ellas, pues es reconocido a nivel mundial como el segundo país con mayor diversidad vegetal, con más de 6000 especies que poseen propiedades medicinales. Sin embargo, aún se desconoce la funcionalidad de muchas especies vegetales encontradas en el país (Quintero S, et al., 2015).

La ubicación de nuestro territorio hace que podamos beneficiarnos de la variedad de pisos térmicos, en los cuales la vegetación que allí está presente hace que adquiera propiedades contra afecciones que el entorno otorga, quizás lo hace de una manera equitativa para mantener un equilibrio entre el mismo sistema que allí se conforma. Es por esto que se puede llegar a pensar que, para cada alteración presentada en el medio, la solución esté en el mismo entorno.

La finalidad de esta revisión bibliográfica será realizar una adecuada recopilación de diferentes estudios sobre la fitoterapia como coadyuvante para el tratamiento del cáncer, teniendo en cuenta algunas líneas celulares en humanos y animales, haciendo énfasis en la capacidad citotóxica y antitumoral.

## 1.2 Objetivo General

Determinar mediante una revisión sistemática el efecto fitoterapéutico en el tratamiento del cáncer humano con aplicabilidad en el canino.

### 1.2.1 Objetivos Específicos

- Determinar cuáles son las líneas celulares más usadas en los distintos estudios de revisión.
- Identificar las plantas con efecto citotóxico basado en los diferentes casos de estudio.
- Definir cuáles son los principios activos más estudiados en los procesos fitoterapéuticos contra el cáncer.

## Marco Teórico

Una neoplasia es una masa tisular caracterizada por el crecimiento celular persistente, excesivo y desordenado, que no responde a los mecanismos normales de control, alejándose del fenotipo normal. Los tumores o neoplasias son proliferaciones anormales de los tejidos que se inician de manera aparentemente lenta y espontánea, son de crecimiento progresivo, sin capacidad de llegar a un límite definido e incluso podría decirse que carecen de finalidad.(Rivero 2020)

Los diferentes estudios científicos desarrollados y que dan lugar a la posible etiología del cáncer, han dado como resultado que es multifactorial y que parte de esas manifestaciones ocurren por una alteración del ADN celular, ligado a un vínculo hereditario. “La Epigenética ha evolucionado recientemente de ser una colección curiosa y desordenada de diversos fenómenos a entenderse como un campo de estudio donde la red de la expresión fenotípica del genoma y del tipo de empacamiento del ADN/cromatina se relacionan con el fenotipo funcional celular. Sin embargo, a pesar de los recientes progresos en esta área, quedan una gran cantidad de preguntas por contestar” (Valdespino, V., & Valdespino Castillo, P. 2008). Los factores de riesgo que pueden llegar a presentarse son aquellos que se encuentran en el medio ambiente y que podrían tener un efecto cancerígeno. “El hecho de que en los últimos años se registre un aumento del número de diagnósticos malignos puede estar asociado a los hábitos de los dueños de las mascotas, que ocasionalmente las exponen a sustancias oncogénicas, tal como ocurre con los casos de neoplasias en humanos” (Salas, Y. 2011). Por esta razón no está lejos pensar que cambios drásticos en los animales donde muchas veces tienen que adecuarse de manera obligatoria a los ritmos de vida de los propietarios realza el problema de esta patología

En el momento de buscar la relación que hay de ciertos factores y los efectos que pueden llegar a tener en los animales, son pocos los estudios que demuestren o afiancen esta hipótesis desde la medicina veterinaria. Mientras que en la medicina humana estos son temas que tienen muy buena investigación y se relaciona la aparición del cáncer por diferentes factores ambientales como malos hábitos alimenticios, el estrés constante (disestrés), los ritmos de vida acelerados en los que se viven actualmente, entre otras. Son algunas situaciones como estas las que hacen que los animales ingresen en un estado de estrés prolongado, sumando a esto espacios reducidos y no adecuados para desempeñar sus necesidades básicas. Este estrés constante (disestres) genera el aumento de los niveles de cortisol en sangre dando como resultado un proceso de inmunosupresión en el animal, trayendo consigo manifestaciones de tipo bacteriano viral, parasitario, micóticos y desórdenes celulares que pueden estar relacionados al cáncer. “El estrés puede alterar la función del sistema inmune de forma que se pueda influenciar el desarrollo o crecimiento de las enfermedades neoplásicas” (Camps, C. et al., 2006). De acuerdo a Koscinczuk P en el año 2014 menciona que el bienestar y la supervivencia de los individuos se ven amenazados por cambios ambientales; para su compensación, el organismo debe poner en marcha respuestas colectivas de estrés causando una sobreexpresión de glucocorticoides, los cuales se convierten en un problema para los animales. Por otra parte, se reconoce que la habituación a la especie humana en edad temprana es indispensable para una buena

relación humano-animal, más aún, el ambiente humano puede ser percibido como un factor estresante en sí mismo (Koscinczuk 2014)

Con el paso del tiempo ha surgido la necesidad de buscar un tratamiento que ayude a controlar el impacto que genera el cáncer, hay muchos medicamentos los cuales ayudan a disminuir el proceso de esta patología, sin embargo, en la actualidad ha sido ineficiente. En Estados Unidos de América de los 141 medicamentos contra el cáncer que existen en la industria farmacéutica aproximadamente el 67% de éstos son de origen natural (Vega-Avila et al., 2006), por esta razón lanzamos la mirada hacia la rama de la fitoterapia con el fin de encontrar sustancias con efectos citotóxicos que ayuden en este proceso. En Colombia se reporta que se emplean diez especies del género *Euphorbia* para tratar el cáncer y se encontraron que seis de éstas presentan citotoxicidad en células HeLa y otras líneas tumorales (Betancur et al., 2002), por otro lado, gran variedad de especies de plantas se ha manejado para este mismo fin a nivel mundial.

Actualmente las plantas se han estado investigando más a profundidad como parte del tratamiento contra el cáncer, debido a sus propiedades medicinales. “Las plantas contienen elementos activos que las protegen de los insectos, mohos y otros parásitos, así como de los rayos ultravioleta del sol. Muchos de estos componentes, ya sea de forma individual o en diferentes combinaciones poseen efectos estimulantes, calmantes o terapéuticos en el hombre” (Wills et al., 2000). “Estos principios son vitaminas, minerales, carbohidratos, micro elementos y agentes curativos específicos, que ayudan al cuerpo en su lucha contra la infección. Las hierbas se usan mucho para aliviar la enfermedad e impedir que ésta vuelva. Desintoxican el organismo y apoyan al sistema inmunológico, ayudándole a mantener el equilibrio” (Font y Quer, 1983). Uno de los principios activos que poseen algunas plantas son los flavonoides, los cuales constituyen un amplio grupo de compuestos fenólicos procedentes del metabolismo secundario de los vegetales. Dentro de la amplia gama de efectos que se les atribuye, destacan su acción venotónica, su efecto antioxidante y su capacidad para inhibir diversos procesos enzimáticos relacionados con el sistema vascular. La acción antioxidante de este principio activo depende principalmente de su capacidad de reducir radicales libres y quelar metales, impidiendo las reacciones catalizadoras. (Luengo 2002). Otros de los principios activos encontrados en estas plantas se destacan los alcaloides, los cuales son en realidad compuestos nitrogenados básicos con funciones farmacológicas y fisiológicas específicas (Salim, 2022). Los alcaloides de pirrolizidina son comunes constituyentes de un género diverso de plantas, son ampliamente estudiados por las propiedades que se han determinado mediante estudios para distintas enfermedades.

De esta manera existen bases fuertes y una correlación principal para el uso de plantas en la rama de la medicina humana y veterinaria como fin terapéutico. “Se ha demostrado también el papel positivo de algunas plantas en el control de la concentración de colesterol en sangre y en el tratamiento de algunos cánceres.

Para poder llevar a cabo estos estudios sobre la capacidad citotóxica y fitoterapéutica de los principios activos, es necesario realizar la experimentación sobre líneas celulares, ya que estas poseen propiedades conferidas por diferencias en la dotación cromosómica (aneuploidía), mutación o transformación genética que deben persistir entre sucesivos pasajes o subcultivos. La mayoría de las células de los vertebrados dejan de dividirse luego

de un determinado número de divisiones en cultivo, por un proceso llamado senescencia celular.

De acuerdo a lo mencionado anteriormente existen varias líneas celulares disponibles para el estudio de cáncer como por ejemplo a la MCF-7 se le considera de bajo potencial maligno y es la línea celular más extensamente usada en la biología del cáncer; fue obtenida de un adenocarcinoma de mama, es negativa a la expresión del receptor EGF y al receptor PAR1 de la trombina, pero positiva al receptor de estrógeno alfa (López, 2019). Se pueden describir algunas plantas las cuales contienen estos principios activos, para descripción de algunas podemos enunciar al *Crotón lechleri*, *Heliotropium indicum* y *Pterocarpum santalinus* Linn.

***Crotón lechleri*:** Árbol de copa amplia, que alcanza los 10 - 20 m de altura, raíz en forma cilíndrica cónica, axomorfa, con la raíz principal más desarrollada que las secundarias, peridermis constituido por suber o corcho. La corteza externa del tallo posee abundantes lenticelas y el látex que presenta es de color rojo oscuro de varias tonalidades. Este látex no es soluble en agua y posee un pH de 4,4. (Ramírez, G. 2003). Dentro de sus propiedades encontramos que tiene actividad inmunomoduladora y antioxidante. En estudios realizados previamente en ensayos hemolíticos *in vitro*, el *Croton lechleri* presenta una potente actividad inhibidora sobre las vías clásica y alternativa del sistema del complemento e inhibe la proliferación de células T. También muestra una acción dual en la modulación de la producción de especies reactivas de oxígeno (actividad antioxidante) y de la fagocitosis (inhibición/estimulación), dependiendo de la concentración ensayada. (Acosta, I. 2013).

***Heliotropium indicum* Linn:** Es conocida comúnmente como heliotropio indio, es una hierba o subarbusto de 50 cm de altura, presenta tallos cilíndricos de 1 a 5 mm de grosor, densamente pubescentes hacia el ápice, glabros cuando adultos; hojas simples, opuestas y alternas puberulas sobre todo en las venas, pecíolo de 0,5 a 2 cm de longitud, acanalado y alado. El *heliotropium indicum* es una de las especies más ampliamente distribuidas del género, se encuentra en las Américas, desde México hasta Argentina incluyendo las Antillas, África Tropical, Asia y Australia. (Ghosh, 2018). Otras especies de *Heliotropium* incluyen *Heliotropium bacciferum*, *Heliotropium ovalifolium*, *Heliotropium pterocarpum*.

El género *Heliotropium* comprende alrededor de 250 especies y se distribuye en zonas tropicales, subtropicales y zonas templadas cálidas de todos los continentes, pero sólo unas pocas especies han sido sistemáticamente investigadas”, en la Fitoquímica de *Heliotropium indicum* Linn posee en sus semillas componentes como glicósidos cardiotónicos, flavonoides y quinonas, y en sus raíces alcaloides de pirrolizidina (helindicine y licopsamina). (Cervantes Ceballos 2017). A sí mismo entre sus innumerables beneficios se puede determinar que las hojas se utilizan para el tratamiento de trastornos oftálmicos, erisipela y faringodinia, las raíces se utilizan como astringentes, expectorantes y febrífugas, el extracto acuoso de hojas demostró ser activo contra la leucemia de Schwart. Se informó que otra especie de esta familia, *Heliotropium zeylanicum*, posee antidiabéticos, actividades antioxidantes y anti hiperlipidemias en ratas diabéticas inducidas por STZ. (Ghosh, 2018)

Dentro de las aplicaciones clínicas de *Heliotropium indicum* Linn se realizaron estudios en modelos animales y se ha reportado que esta especie botánica posee propiedades

antioxidantes, antibacterianas, antiinflamatorias y cicatrizantes para tratar problemas oculares como las cataratas y la conjuntivitis. La actividad antitumoral de diferentes extractos de *H.indicum* han mostrado efectos significativos contra algunos tumores siendo los alcaloides y flavonoides de *Heliotropium* agentes potenciales en la quimioterapia. Sin embargo, las aplicaciones clínicas de *H. indicum Linn* están limitadas debido a falta de estudios sobre la toxicidad de la planta. (Lozano Aguilar 2019).

***Pterocarpum santalinus Linn:*** Es perteneciente a la familia Fabaceae, es un árbol caducifolio de tamaño pequeño a mediano, con un duramen extremadamente duro, de color púrpura oscuro y sabor amargo. Es endémico de la India y se considera en peligro de extinción a nivel mundial, en cuanto a estudios realizados en modelos animales con *P. santalinus Linn* se ha demostrado que tiene una actividad antiinflamatoria para el edema inducido de la pata trasera en ratas cuando se prepara en formalina (3%) y otras investigaciones realizadas sobre el extracto de corteza tiene un efecto hipoglucemiante en animales de experimentación (Arbain, D.2021). Así mismo los extractos etanólicos de *P. santalinus* a dosis establecidas mostraron un efecto gastroprotector en ratas experimentales ligadas al píloro inducidas con reserpina. En un estudio realizado por Bulle S en 2010 se llevó a cabo una investigación fitoquímica sobre el extracto de la planta y demostró la presencia de alcaloides, flavonoides y triterpenoides. Por lo tanto, la actividad hepatoprotectora de *P. santalinus* puede estar correlacionado con sus componentes.

Los compuestos fenólicos de esta planta actúan sobre múltiples objetivos en vías y mecanismos relacionados con la carcinogénesis, la proliferación y muerte de células tumorales, la inflamación, la diseminación metastásica, la angiogénesis y la resistencia a la radiación, por tanto, los compuestos bioactivos aislados en este estudio de *P. santalinus* exhiben propiedades citotóxicas y anticancerígenas. El tratamiento de células HeLa de adenocarcinoma de cuello uterino con un extracto metanólico de *P. santalinus* resultó en la inhibición del crecimiento y la inducción de la apoptosis. (Bulle S, 2016).

Mediante lo anteriormente descrito, nos surge la necesidad de realizar este estudio de revisión con el fin de ahondar en bases que puedan ayudar a futuras investigaciones.

## Materiales y Métodos

**Diseño:** Se realizó una búsqueda sistemática sobre apartados de libros, trabajos de grado, monografías, revistas y artículos científicos, donde se analizaron con fecha de publicación entre el año 2012 y el año 2022 manejando con esto una recopilación de los últimos 10 años referente a la medicina humana y la medicina veterinaria como modelo de estudio.

**Estrategia de Búsqueda:** La información recolectada se hace de manera virtual utilizando plataformas científicas como Pubmed , Scielo, MEDLINE, Sciencedirect, Journal of Ethnopharmacology y Academia, donde se caracterizan por tener buenas bases de datos, de alta confiabilidad y con actualizaciones permanentes en la rama de la medicina y medicina veterinaria; en cuanto a la búsqueda de información se realizó en idioma tanto en inglés, portugués como en español, manejando en una franja de tiempo de 10 años hacia atrás a la presente fecha del documento. Para los criterios de búsqueda se utilizaron los siguientes algoritmos “fitoterapia” “cáncer canino” “citotoxicidad” “adenocarcinoma” “oncología” “cáncer” “neoplasias” “alcaloides” “flavonoides” y “línea celular”. Se analizaron además otras referencias bibliográficas tratando de rescatar otros estudios que podrían ser útiles para complementar la revisión.

**Criterios de Inclusión y Exclusión:** En la búsqueda de literatura se incluyó como tema determinante toda la información asociada a las neoplasias tanto en humanos como en animales, también los procesos relacionados en cuanto al tratamiento, su relación con el manejo fitoterapéutico y especies de plantas con efectos citotóxicos. El principal criterio que se manejó para la exclusión fueron datos e investigaciones que no fueran relacionadas con las neoplasias de origen humano y animal, también aquellas investigaciones que no se vinculan con procesos fitoterapéuticos en los procesos del cáncer.

**Extracción de los Datos:** Se tuvieron en cuenta apartados de libros, trabajos de grado, monografías, revistas, artículos científicos y anexos de los cuales se excluyeron algunos por irrelevancia en los temas solicitados. De igual manera para la selección se revisaron los abstracts de artículos científicos y en ocasiones documentos completos para poder determinar si la información allí presente contenía o si tenía relación con nuestra investigación.

**Análisis de los Datos:** Para el trabajo de investigación se optó por explicar las generalidades del cáncer en cuanto a sus manifestaciones clínicas y sus reportes estadísticos en la medicina humana y medicina veterinaria, también se describió la importancia de algunos géneros y especies de plantas (*Croton Lechleri*, *Heliotropium* y *Pterocarpus Santalinus*) determinado por su efecto citotóxico en algunas líneas celulares de adenocarcinoma en el tratamiento contra el cáncer. En esta revisión se tuvieron en cuenta aproximadamente 10 referencias bibliográficas de las cuales se incluyeron en el análisis 92, se registran 43 revistas, 9 tesis, 30 artículos y 10 libros. Se descartaron 58 referencias debido a que estas no cumplían con el objeto de estudio.

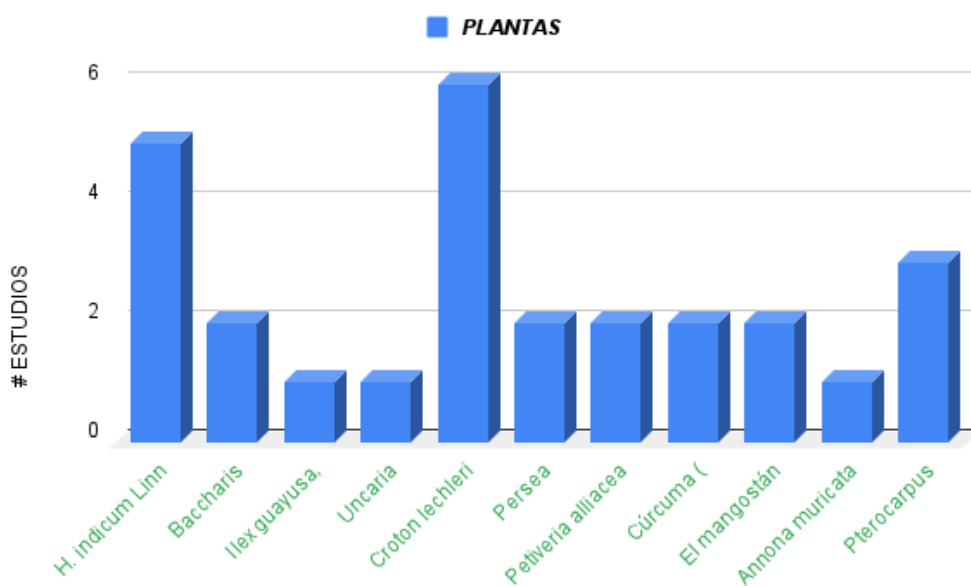


## Resultados

A partir de la revisión se analizaron todos los procesos relacionados a carcinogénesis; donde se tuvieron en cuenta 11 tipos de plantas entre ellas géneros de *Heliotropium baccharis*, *Ilex guayusa*, *Uncaria tomentosa*, *Croton lechleri*, *Persea americana*, *Petiveria alliacea*, *Annona muricata*, *Pterocarpus santalinus* y *Curcuma longa*, las cuales se encuentran tabuladas con sus respectivos principios activos, como se muestra en la **gráfica 1**. Adicionalmente se registraron los efectos fitoterapéuticos identificando la citotoxicidad de distintas especies de plantas en diferentes líneas celulares como adenocarcinomas, MCF-7, CMSP, osteosarcoma canino, entre otras, ver **gráfica 2**.

Se determinó que en los últimos años hay una tendencia sobre la investigación de extractos de plantas los cuales contienen principios activos con múltiples beneficios fitoterapéuticos en el tratamiento del cáncer. Por esta razón algunas plantas se describen por su importancia en la revisión realizada (**ver tabla 1**), donde se tuvo en cuenta el efecto citotóxico en líneas celulares de mayor relevancia y los resultados prometedores que estos pueden desencadenar en futuros estudios.

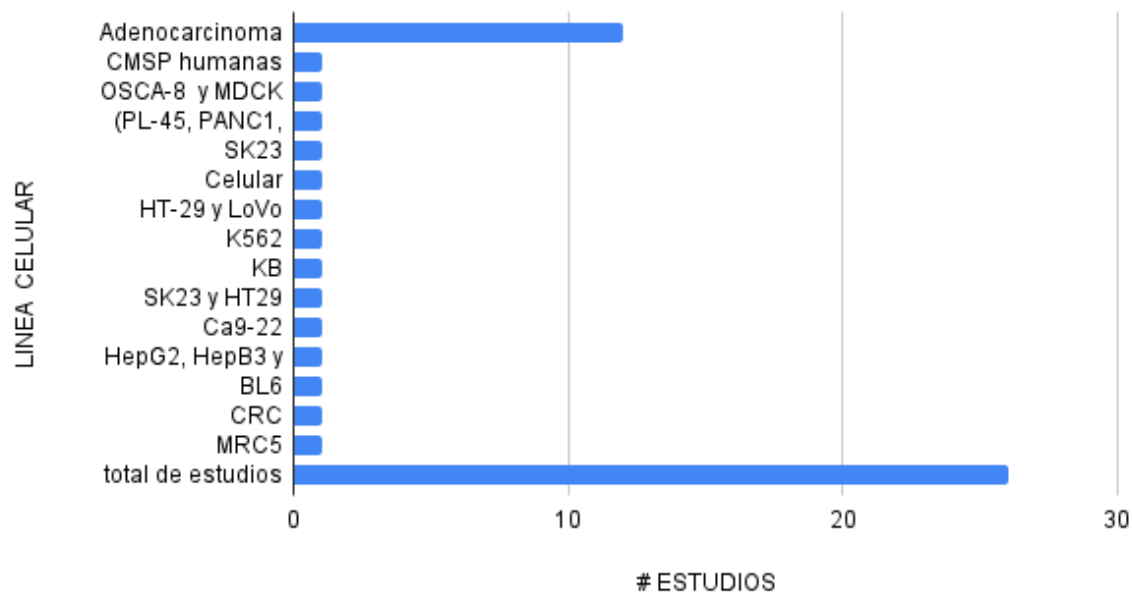
### 1.3 Gráfica 1



*Nota: Representación gráfica de especies y/o plantas usadas como estudio fitoterapéutico sobre el cáncer vs los números de estudios citados.*

## Gráfica 2

### # ESTUDIOS vs LINEA CELULAR



*Nota: Representación gráfica de líneas celulares usadas como estudio fitoterapéutico sobre el cáncer vs los números de estudios citados.*

En este orden de ideas en los estudios revisados sobre la especie *Croton lechleri* podemos evidenciar que: A pesar de que el látex de *Croton lechleri* Müll Arg posee múltiples propiedades beneficiosas dentro del ámbito de la salud, se ha probado que a ciertas concentraciones es tóxico debido en gran parte a su alcaloide taspina. Es por eso que se están estudiando y comparando otras especies vegetales (géneros *Daemonorops*, *Dracaena* y *Pterocarpus*) (Iglesias, 2019), Se planteó además que si alguna savia de sangre de drago como es conocida este tipo de planta, posee bajo contenido en taspina puede producir actividad antitumoral, puede deberse a otros mecanismos diferentes a la citotoxicidad, como la inmunoestimulación (Jones K. 2003), (Chen,1994). A pesar de que la Sangre de Drago hace referencia como tal a la especie *Croton lechleri* Müll Arg., especies como *Daemonorops draco* (Willd.) Blume, *Dracaena draco*, *Dracaena cinnabari* y *Pterocarpus santalinus* poseen propiedades farmacológicas muy similares, pero en algunos casos estas especies presentan mayor actividad. (Iglesias, 2019).

Por otro lado, un estudio realizado por Cortés en el 2020 muestra que los valores obtenidos en el ensayo Soft Agar el cual es un medio empleado para la obtención y titulación de lisados fágicos y su composición es la del medio LB (medio de cultivo) suplementado, permitió determinar que los extractos de *Ilex guayusa* presentaron una actividad anti metastásica dependiente de la concentración, a mayor concentración mayor efecto;

mientras que *Uncaria tomentosa* y *Croton lechleri* presentaron un mayor efecto para inducir metástasis.

En la **tabla 2** se muestra un estudio que realizó Cortez en el 2020 con un análisis clonogénico o también llamado ensayo de formación de colonias, el cual es un ensayo de supervivencia de las células in vitro basado en la capacidad de una sola célula de crecer en una colonia y que debe consistir de por lo menos 50 células. Este ensayo es el método de elección para determinar la muerte celular reproductiva después del tratamiento con radiación ionizante o de otros agentes citotóxicos. (Martinez-Torres 2016). El estudio que realizó Cortez muestra los valores dependientes de la adherencia a la superficie expresados en valores de media ( $\bar{X}$ ) y desviación estándar (DS), donde los valores de media son los que expresan la variabilidad de una población y la desviación estándar se usa comúnmente para medir la fiabilidad de las conclusiones estadísticas.

Basado en lo anteriormente mencionado se determinó que la *Croton lechleri* (0,3  $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ ) en su concentración media fue altamente efectiva sobre la línea celular MCF-7 de cáncer de mama, ejerciendo una actividad anti-proliferativa efectiva del 100%. (**tabla 2**) y en el ensayo de Soft Agar la *Croton lechleri* (0,3  $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ ) en su concentración media fue altamente efectiva sobre la línea celular MCF-7 de cáncer de mama, ejerciendo una actividad anti-metastásica efectiva del 100%. (**tabla 3**)

#### 1.4 Tabla 2

Valores obtenidos en el análisis clonogénico dependiente de la adherencia a la superficie.

Tratamiento	$\bar{x}$	DS
Control Positivo	131	7.071
<i>Ilex guayusa</i> 3 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$	0	0
<i>Ilex guayusa</i> 0,3 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$	61.25	7.805
<i>Ilex guayusa</i> 0,03 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$	110.5	7.234
<i>Uncaria tomentosa</i> 3 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$	5	3.742
<i>Uncaria tomentosa</i> 0,3 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$	39.75	3.500
<i>Uncaria tomentosa</i> 0,03 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$	53.75	5.560
<i>Croton lechleri</i> 3 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$	0	0
<i>Croton lechleri</i> 0,3 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$	0	0
<i>Croton lechleri</i> 0,03 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$	12.25	2.630

Nota: Adaptado “ACTIVIDAD ANTI-METASTÁSICA Y ANTI-PROLIFERATIVA DE LOS EXTRACTOS DE PLANTAS *Ilex guayusa*, *Uncaria tomentosa* y *Croton lechleri*, EN LA LÍNEA CELULAR MCF7 DE CÁNCER DE MAMA” Cortes 2020

### 1.5 Tabla 3

Valores obtenidos en el ensayo Soft Agar

Tratamiento	$\bar{x}$	DS
Control	1621	291.33
<i>Ilex guayusa</i> 3 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$	0	0
<i>Ilex guayusa</i> 0,3 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$	605	56.569
<i>Ilex guayusa</i> 0,03 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$	1688	80.610
<i>Uncaria tomentosa</i> 3 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$	0	0
<i>Uncaria tomentosa</i> 0,3 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$	0	0
<i>Uncaria tomentosa</i> 0,03 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$	936	36.770
<i>Croton lechleri</i> 3 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$	0	0
<i>Croton lechleri</i> 0,3 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$	0	0
<i>Croton lechleri</i> 0,03 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$	397	46.669

Nota: Adaptado “ACTIVIDAD ANTI-METASTÁSICA Y ANTI-PROLIFERATIVA DE LOS EXTRACTOS DE PLANTAS *Ilex guayusa*, *Uncaria tomentosa* y *Croton lechleri*, EN LA LÍNEA CELULAR MCF7 DE CÁNCER DE MAMA” Cortes 2020

En cuanto a la especie *Heliotropium Indicum L.* según Anupam Roy en el 2015 en su revisión “Actividades farmacológicas del *Heliotropium Indicum L.*”, nos indica que el manejo de esta planta y su extracto etanólico de N-óxido de indicina a una dosis de 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$  actúa como factor importante en la actividad antiproliferativa contra el cáncer de mama sobre la línea celular SKBR3 de adenocarcinoma. Adicionalmente en un estudio realizado por parte Lozano Aguilar, *et al.*, en junio 2019 donde evaluó la actividad citotóxica de *Heliotropium indicum Linn* en sus tres extractos: (HIC: *Heliotropium indicum Linn* cloroformo - HIAe: *Heliotropium indicum Linn* Acetato de etilo - HIM: *Heliotropium indicum Linn* Metanol). Determinó a las 48 horas post tratamiento, que los extractos HIC y HIM inhibieron en un mayor porcentaje las células OSCA-8 (hasta 48,95% y 54,26% respectivamente) en comparación con las células control MDCK (hasta 37,91% y 49,02% respectivamente) mientras que el extracto HIAe ejerció inhibición de forma similar en ambas líneas celulares (hasta 87,22% en OSCA-8 y 87,46% en MDCK). Los resultados se consideraron estadísticamente significativos con una  $P < 0.05$ .

En cuanto a la revisión de literatura donde se menciona el *Pterocarpus santalinus L* y sus efectos sobre el cáncer, se determina que los compuestos fenólicos naturales actúan sobre múltiples objetivos en vías y mecanismos relacionados con la carcinogénesis, la proliferación

y muerte de células tumorales, la inflamación, la diseminación metastásica, la angiogénesis y la resistencia a la radiación. Los compuestos bioactivos aislados de *P. santalinus* exhiben propiedades citotóxicas y anticancerígenas. Se determina que a ciertas dosis de esta planta toma efecto en líneas celulares como en el tratamiento de células HeLa de adenocarcinoma de cuello uterino donde con un extracto metanólico de *P. santalinus* resultó en la inhibición del crecimiento y la inducción de la apoptosis con el IC50 valor 40 µg/mL, este extracto indujo la apoptosis a través de la vía mitocondrial que involucra la liberación de citocromo-c de las mitocondrias, la activación de caspasa-9 y caspasa-3, y la degradación de la proteína receptora activada por peroxisomas (PARP), (Bulle. 2016).

Los diferentes estudios expuestos determinaron que las líneas de adenocarcinoma fueron las más encontradas en la revisión bibliográfica, una de ellas es la línea MCF-7, mencionadas en la mayoría de estudios revisados. Esta línea según López en el 2019 considera que es de bajo potencial maligno y es la línea celular más extensamente usada para estudiar la biología del cáncer; fue obtenida de un adenocarcinoma de mama.

## Análisis De Resultados

Mediante la revisión bibliográfica realizada se encontraron mayor número de estudios de ciertas especies de plantas con relación a otras, entre esas mencionadas con mayor importancia en investigación están la especie *Croton lechleri*, la especie *Heliotropium spp*, género *Pterocarpus* tal como lo muestra la **gráfica 1**. Así mismo arrojó mayores estudios sobre ciertos tipos de líneas celulares encontradas en este campo de la fitoterapia, tal como lo muestra la **gráfica 2**, donde las líneas celulares de adenocarcinomas a nivel general fueron las más mencionadas. Sin embargo, cabe mencionar que estas representaciones gráficas no son un determinante para descartar estudios con otro tipo de líneas celulares ni tampoco el efecto fitoterapéutico que poseen ciertas plantas, se debe dejar en claro que aún faltan más investigaciones que ayuden a formar un consenso más general.

Se concluyó que en los últimos años hay una tendencia sobre la investigación de extractos de plantas a base de alcaloides y flavonoides debido a los múltiples beneficios fitoterapéuticos en el tratamiento del cáncer.

De acuerdo con la revisión bibliográfica se determinó que la línea celular MCF-7 fue una de las más encontradas sobre los diferentes estudios ya que es considerada de bajo potencial maligno y es extensamente usada para la biología del cáncer. A su vez es una de las pocas líneas celulares de cáncer de mama que expresa niveles considerables de receptor de estrógenos (RE) alfa, lo que ofrece a los investigadores un valioso sistema modelo positivo para RE. Quedan faltando investigaciones que demuestren si el efecto citotóxico favorable en la línea MCF-7 es también un resultado positivo en líneas distintas a las de adenocarcinomas.

En la revisión bibliográfica se muestra en la (**tabla 4**), los compuestos utilizados por las tres plantas más mencionadas en la investigación, de esta forma se pudo analizar de una manera detallada el efecto de algunas de estas sustancias en líneas celulares en particular.

Entre los principales compuestos químicos sintetizados por las plantas, pero considerados no esenciales para su metabolismo básico, están los alcaloides, que tienen diversas funciones en las plantas con reconocidas propiedades medicinales y farmacológicas (Jaramillo J, 2016). Estos mismos extractos han dado lugar a que esta planta sea considerada de amplio uso en la medicina ayurvédica y usado en la medicina UNANI según reporte de la base de datos de Bangladesh. A su vez podemos evidenciar las varias propiedades adicionales que posee esta planta como lo es el efecto antitumoral, anti microbiano, anti fertilidad, antituberculoso, antiinflamatorio, histo gastroprotector, anti catarata, analgésico, cicatrizante (Anupam R, 2015) y de esta manera hace que el interés hacia esta planta sea mayor como objeto de investigación. Por esta razón y por soportes basados en estudios previos se obtuvieron resultados significativos y esperanzadores; uno de ellos es la relación que tiene el N – óxido (principio activo del alcaloide) y derivado de la planta *Heliotropium indicum Linn*, puede tener un avance, hasta llegar al punto de estar

en ensayos clínicos en Fase 1 en pacientes con cáncer avanzado (Ghosh 2018). Es de vital importancia también enunciar los efectos secundarios en hígado ya que esta planta por contener altos niveles de alcaloides tiene efectos hepatotóxicos (Souza J. et al., 2005).

Anteriormente en los resultados obtenidos por el estudio de iglesias en el 2019 se puede evidenciar que el látex en la especie *Croton lechleri*, es uno de las sustancias evidenciadas que posee gran variedad de beneficios debido a su alta concentración de alcaloides, más sin embargo aclara que a dosis elevadas llega a tener efectos tóxicos, uno de estos compuestos se encuentra la taspina. García en 2011 también soporta esta información que dice que, a dosis altas, casi todos los alcaloides son muy tóxicos, pero que aun así no se puede obviar el valor terapéutico que estos poseen con innumerables efectos como relajantes musculares, tranquilizantes, antitusivos o analgésicos. Un ejemplo claro de las propiedades que poseen los alcaloides, es el efecto citotóxico que estas sustancias llegan a presentar; Montopoli M, et al. en el 2012 reporta que la taspina posee un efecto citotóxico frente a células SK23 y HT29 (*Est. in vitro*) e Iglesias Moreno en el 2019 menciona el efecto citotóxico frente a células KB (*Est. in vitro*). Por otro lado, parte de los compuestos del látex se puede derivar (látex líquido y látex liofilizado).

En relación al látex líquido Montopoli M, et al. en el 2012 también reporta efecto Citotóxico frente a células SK23 (*Est. in vitro*) y citotóxico frente a células HT-29 y LoVo (*Est. in vitro*). Mientras que según estudios de Jones K. en 2003 el liofilizado resultó ser citotóxico en un estudio *in vitro* en la línea celular K562 (**tabla 4**), y para soportar un poco más la literatura revisada, Betancur-Badel también menciona en la Revista Peruana de Medicina Integrativa en el 2017 que el látex liofilizado de *Croton lechleri* Muell. Arg no generó toxicidad en los parámetros hematológicos y bioquímicos estudiados en *Rattus norvegicus* var *albinus*. De esta manera se puede tener en cuenta esta información para futuros estudios sobre el efecto citotóxico en líneas celulares de la especie canina.

En la (**tabla 4**) se puede observar algunos estudio realizados en la especie *Pterocarpus santalinus* L donde se analizan los principios activos extraídos de esta planta y se determina que todos los estudios realizados fueron en base de compuestos bioactivos presentes en el duramen de *P. santalinus* como pterolinus K y L y pterostilbenos, estos compuestos como lo reporta Bulle en el 2016 actúan sobre múltiples objetivos en vías y mecanismos relacionados con la carcinogénesis, la proliferación y muerte de células tumorales, la inflamación, la diseminación metastásica, la angiogénesis y la resistencia a la radiación, pueden actuar como antioxidantes, inhibidores e inductores de enzimas, inhibidores de las actividades de los receptores e inductores e inhibidores de la expresión génica, entre otras acciones. Así mismo reportó los estudios pertinentes sobre las líneas celulares y en relación a estos componentes.

La presente revisión permite dejar más abierto el campo de investigación de estas plantas y sus componentes y también de otras sustancias no mencionadas que puedan tener un efecto mucho más amplio a lo largo del tiempo.

## Discusión

De acuerdo a las bases de datos consultadas podemos deducir que los estudios realizados con diferentes plantas son la base fiable para abrir nuevas investigaciones. Investigaciones que estén encaminadas al descubrimiento de más principios activos ayudando así a la medicina humana y medicina veterinaria para el tratamiento definitivo contra el cáncer.

En el presente estudio evidenciamos que las plantas descritas contienen diferentes extractos, aunque la gran mayoría de manera general se categorizan en alcaloides y flavonoides que por sus propiedades ya mencionadas anteriormente nos deja con enfoques prometedores.

Para dar respuesta a la pregunta de investigación podemos concluir que los efectos citotóxicos de ciertas plantas pueden llegar a ser útiles y viables para el tratamiento de diversos tipos de cáncer en caninos, aunque muchos de los estudios acá expuestos fueron abordados desde la medicina humana no se deja a un lado las líneas celulares de origen animal, las cuales fueron abordadas. Bien lo reporta Cassali en el año 2007 en su estudio *Evaluation of accuracy of fine needle aspiration cytology for diagnosis of canine mammary tumours: comparative features with human tumours*, donde explica que gracias a la similitud de los hallazgos citológicos encontrados en humanos y la de los tumores de glándula mamaria canina, es posible utilizar los mismos criterios citológicos aplicados en patología humana para el diagnóstico de tumores de glándula mamaria canina. Por esta razón no estamos lejos de poner en práctica dichos estudios que puedan ampliar más el conocimiento en este proceso. Así que responder si la fitoterapia tiene un efecto citotóxico en el cáncer canino tiene respuestas alentadoras para un futuro bien sea de manera definitiva o como terapia de apoyo en la medicina convencional.

Adicionalmente esta revisión nos permitió comprender que gran parte de los extractos de plantas son una fuente que va encaminada a obtener excelentes resultados. Sin embargo, queda mucha investigación por delante para poder definir un tratamiento fitoterapéutico en un tipo de cáncer en particular. Está claro que esta revisión ayudará a encaminar esa meta para futuras investigaciones y que con el paso del tiempo se irán afianzando para un tratamiento definitivo sobre el cáncer. Por ahora son estos mismos estudios realizados los que permiten la búsqueda de nuevas herramientas para brindar una visión diferente; así mismo comprender que las plantas son un pilar fundamental de este desarrollo, encontrando en ellas por medio de sus extractos, sustancias que nos permitan inhibir la alteración celular que se presenta en los tejidos y bloquear de manera precisa su replicación descontrolada siendo este el objetivo principal.

## **1.6 Conflictos De Intereses**

Los autores declaran no tener conflictos de interés, ni fuentes de financiamiento.



## Anexos

## 1.7 Tabla 1

Revisión sistemática de diferentes estudios realizados con fitoterapia en el tratamiento del cáncer, usando diferentes tipos de líneas celulares.

<b>REFERENCIA</b>	<b>AUTOR / AÑO</b>	<b>REV/ART / LIBRO</b>	<b>PAÍS / CIUDAD</b>	<b>ESPECIE / PLANTA</b>	<b>COMPUESTO UTILIZADO</b>	<b>MODELO EXPERIMENTAL</b>
Actividades farmacológicas del heliotropo indio ( <i>Heliotropium Indicum</i> L.): una revisión	Anupam Roy / 2015	Revista de Farmacognosia y Fitoquímica 2015; 4(3): 101-104	India. / Hatkhowa para, Azara, Guwahati, Assam	<i>H. indicum</i> Linn	N- óxido de la indicina	Línea celular de adenocarcinoma de mama humano SKBR3
Extractos vegetales de tres especies del género <i>Baccharis</i> inducen la proliferación de células mononucleares humanas	Nelson Alvarenga / 2018	Inst. Investig. Cienc. Salud.	Paraguay / San Lorenzo	<i>Baccharis</i>	<i>Baccharis</i> ( <i>B. trimera</i> , <i>B. notosergilay</i> <i>B. punctulata</i> )	CMSP humanas
“ACTIVIDAD ANTI-METASTÁSICA Y ANTI-PROLIFERATIVA DE LOS EXTRACTOS DE PLANTAS <i>Ilex guayusa</i> , <i>Uncaria tomentosa</i> y <i>Croton lechleri</i> , EN LA LÍNEA CELULAR MCF7 DE CÁNCER DE MAMA”	Cortez Pinto, Juan Carlos/ enero 2020	TESIS	Ecuador /Ambato	<i>Ilex guayusa</i> ,	cafeína	MCF-7
“ACTIVIDAD ANTI-METASTÁSICA Y ANTI-PROLIFERATIVA	Cortez Pinto, Juan Carlos/ enero 2020	TESIS	Ecuador /Ambato	<i>Uncaria tomentosa</i>	alcaloides metxalinina	MCF-7

DE LOS EXTRACTOS DE PLANTAS Ilex guayusa, Uncaria tomentosa y Croton lechleri, EN LA LÍNEA CELULAR MCF7 DE CÁNCER DE MAMA”						
“ACTIVIDAD ANTI-METASTÁSICA Y ANTI-PROLIFERATIVA DE LOS EXTRACTOS DE PLANTAS Ilex guayusa, Uncaria tomentosa y Croton lechleri, EN LA LÍNEA CELULAR MCF7 DE CÁNCER DE MAMA”	Cortez Pinto, Juan Carlos/ enero 2020	TESIS	Ecuador /Ambato	Croton lechleri	Proantocianidinas, taspina, catequina, epigallocatequina, epicatequina y un pequeño porcentaje de compuestos de terpeno	MCF-7
Acetogeninas, alternativa en el tratamiento de cáncer en caninos	Mónica Marcela Gaviria et al. / Agosto 2018	Rev. CES Med. Zootec. 2018; Vol 13 (2): 157-172.	Colombia / Caldas - Antioquia	Persea americana (aguacate) - plantas tropicales Annonaceae, como Annona muricata (guanábana), Annona cherimola (chirimoya)	Las acetogeninas (ACGs)	MCF-7/Adr - Varias líneas celulares humanas. PACA-2* - Varias líneas celulares humanas. MCG-7* - MCF-7 - Jurkat - HONE R-MTX (resistentes a medicamentos) - SMMC 7721/T - A549/T
Una fracción estandarizada de Petiveria alliacea induce la muerte de células de adenocarcinoma de mama al modular el metabolismo glucolítico	John Fredy Hernández et al./ Febrero 2014	Revista de Etnofarmacología - trabajo de investigación	Colombia /Bogotá	ANAMU Petiveria alliacea	A Petiveria alliacea	Modelo de adenocarcinoma de mama murino 4T1.
Extracto etanólico de Baccharis genistelloides	Hugo Justil ; Jorge Arroyo ; José	Anales de la Facultad de	Peru / Lima	Baccharis genistelloides (carqueja)	Baccharis genistelloides	Adenomas, frente a adenocarcinoma in

(carqueja) sobre el cáncer de colon inducido con 1,2-dimetilhidrazina en ratas*	Valencia / Junio 2010	Medicina. revista scielo				situ y adenocarcinoma
La defensiva del aguacate ( Persea americana var. drymifolia ) PaDef induce la apoptosis en la línea celular de cáncer de mama humano MCF-7	Jaquelina Julia Guzmán-Rodríguez et al / abril 2016	Biomedicina y Farmacoterapia Volumen 82 , agosto de 2016 , páginas 620-627	Mexico / Michoacán	Aguacate	ADNc de la defensiva PaDef	MCF-7
Evaluación in vitro de la actividad citotóxica de los extractos de Malachra alceifolia Jacq, Cordia dentata Poir Heliotropium indicum Linn sobre la línea celular de Osteosarcoma OSCA-8	Lozano Aguilar, et al / Junio 2019	Trabajo de grado - Pregrado	Colombia /Bogotá	H. indicum Linn	HIC: Heliotropium indicum Linn cloroformo - HIAe: Heliotropium indicum Linn Acetato de etilo - HIM: Heliotropium indicum Linn Metanol	OSCA-8 (Osteosarcoma canino) y MDCK (fibroblastos renales de canino).
Propiedades beneficiosas para la salud del Mangostán	Inmaculada Navarro-González, et al / 2015	Rev Esp Nutr Comunitaria	España / Murcia.	El mangostán (Garcinia mangostana L.)	Xantonas	SKBR3 cells
a-Mangostin: un antioxidante dietético derivado del pericarpio de Garcinia mangostana L. inhibe el crecimiento del tumor pancreático en un modelo de ratón con xenoinjerto	Hafeez BB, Mustafa A, et al / agosto 2014	ANTIOXIDANTS & REDOX SIGNALING Volume 00, Number 00, 2014	EEUU / Chicago	El mangostán (Garcinia mangostana L.)	$\alpha$ -mangostin	cuatro células PC humanas (PL-45, PANC1, BxPC3 y ASPC1).
La savia de Croton lechleri y el alcaloide aislado taspina exhiben inhibición contra el melanoma humano	Monica Montopoli, et al /2012	Revista de Etnofarmacología Volumen 144, Número 3 , 18 de diciembre de 2012 , páginas 747-753	Italia / Padua	Croton lechleri Müll Arg	latex liquido	Citotóxico frente a células SK23 (Est. in vitro)

SK23 y las líneas celulares de cáncer de colon HT29						
Mastocitoma en caninos tratados con acetogeninas extraídas de <i>Annona muricata</i> : Evaluación histopatológica	Edison Yovan Sánchez/ 2018	Trabajo de grado Para optar el Título Profesional de Médico Veterinario	Colombia / Caldas - Antioquia	<i>Annona muricata</i>	Acetogeninas (crema)	células mastocíticas
La savia de <i>Croton lechleri</i> y el alcaloide aislado taspina exhiben inhibición contra el melanoma humano SK23 y las líneas celulares de cáncer de colon HT29	Monica Montopoli, et al / 2012	Revista de Etnofarmacología Volumen 144, Número 3 , 18 de diciembre de 2012 , páginas 747-753	Italia / Padua	<i>Croton lechleri</i> Müll Arg	Latex liquido	Citotóxico frente a células HT-29 y LoVo (Est. in vitro)
Sangre de drago. Evaluación farmacológica basada en usos tradicionales, beneficios y riesgos.	Paula Iglesias Moreno / 2019	Trabajo fin de grado facultad de farmacia universidad complutense	España / Madrid	<i>Croton lechleri</i> Müll Arg	Látex liofilizado	Citotóxico frente a células K562 (Est. in vitro)
Sangre de drago. Evaluación farmacológica basada en usos tradicionales, beneficios y riesgos.	Paula Iglesias Moreno / 2019	Trabajo fin de grado facultad de farmacia universidad complutense	España / Madrid	<i>Croton lechleri</i> Müll Arg	Taspina	Citotóxico frente a células KB (Est. in vitro)
La savia de <i>Croton lechleri</i> y el alcaloide aislado taspina exhiben inhibición contra el melanoma humano SK23 y las líneas celulares de cáncer de colon HT29	Monica Montopoli,et al / 2012	Revista de Etnofarmacología Volumen 144, Número 3 , 18 de diciembre de 2012 , páginas 747-753	Italia / Padua	<i>Croton lechleri</i> Müll Arg	Taspina	Citotóxico frente a células SK23 y HT29 (Est. in vitro)

Potencial Terapéutico de <i>Pterocarpus santalinus</i> L.: Una Actualización	Saradamma Bulle, et al / 2016	Revista Pharmacognosy Reviews, Vol 10, Issue 19,	India./ Anantapur , Andhra Pradesh	<i>Pterocarpus santalinus</i> L	Extracto metanólico	Antiproliferativa y apoptótica en células HeLa, estudio in-vivo
Potencial Terapéutico de <i>Pterocarpus santalinus</i> L.: Una Actualización	Saradamma Bulle, et al / 2016	Revista Pharmacognosy Reviews, Vol 10, Issue 19,	India./ Anantapur , Andhra Pradesh	<i>Pterocarpus santalinus</i> L	Benzofuranos	Citotóxico frente a células cancerosas Ca9-22 estudio in-vivo
Potencial Terapéutico de <i>Pterocarpus santalinus</i> L.: Una Actualización	Saradamma Bulle, et al / 2016	Revista Pharmacognosy Reviews, Vol 10, Issue 19,	India./ Anantapur , Andhra Pradesh	<i>Pterocarpus santalinus</i> L	Fitocomponentes Phenanthrenedione (pterolinus K) and chalcone (pterolinus L)	Anticancerígeno frente a las líneas celulares HepG2, HepB3 y A549 estudio in-vivo
EFFECTIVIDAD DEL EXTRACTO ACUOSO DE LA PLANTA <i>Pterocarpus alliacea</i> (mapurite) SOBRE LA EVOLUCIÓN DEL MELANOMA MALIGNO EN RATONES C57BL/6.	Correa, M et al / 2016	revista : Extracto de Graviola ( <i>Annona muricata</i> )	Venezuela	<i>Pterocarpus alliacea</i> mapurite	Extracto Acuoso (bencil-2-hidroxietil-trisulfuro, al dibenciltrisulfuro (DTS), la astilbina, el benzaldehído y las cumarinas presentes en la planta)	Melanoma Maligno, células melanocíticas de la línea BL6
Eficacia de la curcumina para el tratamiento Cáncer durante la quimioterapia	Claudia Ferri,et al / 2018	Revista Terapias Integrativas y Complementarias VOL. 24 NO. 1		Cúrcuma ( <i>Curcuma longa</i> )	Extracto acuoso de la <i>P. alliacea</i>	cáncer colorrectal (CRC), cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de próstata, mieloma múltiple, cáncer de pulmón y cáncer de cabeza y cuello.
Curcumina: recuperando el terreno perdido contra la resistencia al cáncer	Shaikh S, et al /2021	ARTÍCULO Shaikh et al. Cancer Drug Resist 2021;4:298-320	INDIA	Cúrcuma ( <i>Curcuma longa</i> )	Curcumina	MCF-7 ADR resistentes a adriamicina y BT-20 TNF resistentes al factor de necrosis tumoral
<i>Heliotropium bacciferum</i> Forssk. (Boraginaceae) extractos: constituyentes químicos, actividad antioxidante y efecto citotóxico en	Aïssaoui, H., eta al / 2018	Natural Product Research	Italia / Salerno	<i>H. bacciferum</i>	Terpene lactones , , tyrosol , linaloyl β-O-glucopyranoside	(colon carcinoma HCT116, and colorectal adenocarcinoma DLD1),(Primary Human Dermal Fibroblast, HDFa)

líneas celulares de cáncer humano						
Heliotropio; un género rico en alcaloides de pirrolizidina: una revisión sistemática siguiendo su fitoquímica y farmacología	MarwaA.A.F ayed /2021	Phytomedicine Plus Volume 1, Issue 2, May 2021, 100036	Egipto / Sadat	H. subulatum	Alcaloides de pirrolizidina fracción de n - hexano	
Heliotropio; un género rico en alcaloides de pirrolizidina: una revisión sistemática siguiendo su fitoquímica y farmacología	MarwaA.A.F ayed /2021	Phytomedicine Plus Volume 1, Issue 2, May 2021, 100036	Egipto / Sadat	H. zeylanicum	El extracto metanólico	citotoxicidad in vitro contra la línea celular humana MRC5

### 1.8 Tabla 4

Compuestos utilizados por las tres plantas más mencionadas en la investigación

<b>REFERENCIA</b>	<b>AUTOR / AÑO</b>	<b>ESPECIE / PLANTA</b>	<b>COMPUESTO UTILIZADO</b>	<b>MODELO EXPERIMENTAL</b>
Actividades farmacológicas del heliotropo indio ( <i>Heliotropium Indicum</i> L.): una revisión	Anupam Roy / 2015	H. indicum Linn	N- óxido de la indicina	SKBR3 human breast adenocarcinoma cell line

“ACTIVIDAD ANTI-METASTÁSICA Y ANTI-PROLIFERATIVA DE LOS EXTRACTOS DE PLANTAS Ilex guayusa, Uncaria tomentosa y Croton lechleri, EN LA LÍNEA CELULAR MCF7 DE CÁNCER DE MAMA”	Cortez Pinto, Juan Carlos/ enero 2020	Croton lechleri	Proantocianidinas, taspina, catequina, epigalocatequina, epicatequina y un pequeño porcentaje de compuestos de terpeno	MCF-7
Evaluación in vitro de la actividad citotóxica de los extractos de Malachra alceifolia Jacq, Cordia dentata Poir Heliotropium indicum Linn sobre la línea celular de Osteosarcoma OSCA-8	Lozano Aguilar, et al / Junio 2019	H. indicum Linn	HIC: Heliotropium indicum Linn cloroformo - HIAe: Heliotropium indicum Linn Acetato de etilo - HIM: Heliotropium indicum Linn Metanol	OSCA-8 (Osteosarcoma canino) y MDCK (fibroblastos renales de canino).
La savia de Croton lechleri y el alcaloide aislado taspina exhiben inhibición contra el melanoma humano SK23 y las líneas celulares de cáncer de colon HT29	Monica Montopoli, et al /2012	Croton lechleri Müll Arg	Latex liquido	Citotóxico frente a células SK23 (Est. in vitro)
La savia de Croton lechleri y el alcaloide aislado taspina exhiben inhibición contra el melanoma humano SK23 y las líneas celulares de cáncer de colon HT29	Monica Montopoli, et al / 2012	Croton lechleri Müll Arg	Latex liquido	Citotóxico frente a células HT-29 y LoVo (Est. in vitro)
Sangre de drago. Evaluación farmacológica basada en usos tradicionales, beneficios y riesgos.	Paula Iglesias Moreno / 2019	Croton lechleri Müll Arg	Látex liofilizado	Citotóxico frente a células K562 (Est. in vitro)
Sangre de drago. Evaluación farmacológica basada en usos tradicionales, beneficios y riesgos.	Paula Iglesias Moreno / 2019	Croton lechleri Müll Arg	Taspina	Citotóxico frente a células KB (Est. in vitro)

La savia de <i>Croton lechleri</i> y el alcaloide aislado <i>taspina</i> exhiben inhibición contra el melanoma humano SK23 y las líneas celulares de cáncer de colon HT29	Monica Montopoli, et al / 2012	<i>Croton lechleri</i> Müll Arg	Taspina	Citotóxico frente a células SK23 y HT29 (Est. in vitro)
Potencial Terapéutico de <i>Pterocarpus santalinus</i> L.: Una Actualización	Saradamma Bulle, et al / 2016	<i>Pterocarpus santalinus</i> L	Extracto metanólico	Antiproliferativa y apoptótica en células HeLa, estudio in-vivo
Potencial Terapéutico de <i>Pterocarpus santalinus</i> L.: Una Actualización	Saradamma Bulle, et al / 2016	<i>Pterocarpus santalinus</i> L	Benzofuranos	Citotóxico frente a células cancerosas Ca9-22 estudio in-vivo
Potencial Terapéutico de <i>Pterocarpus santalinus</i> L.: Una Actualización	Saradamma Bulle, et al / 2016	<i>Pterocarpus santalinus</i> L	Fitocomponentes Phenanthrenedione (pterolinus K) and chalcone (pterolinus L)	Anticancerígeno frente a las líneas celulares HepG2, HepB3 y A549 estudio in-vivo
<i>Heliotropium bacciferum</i> Forssk. (Boraginaceae) extractos: constituyentes químicos, actividad antioxidante y efecto citotóxico en líneas celulares de cáncer humano	Aïssaoui, H., et al / 2018	<i>H. bacciferum</i>	Terpene lactones , , tyrosol , linaloyl $\beta$ -O-glucopyranoside	(colon carcinoma HCT116, and colorectal adenocarcinoma DLD1),(Primary Human Dermal Fibroblast, HDFa)
<i>Heliotropio</i> ; un género rico en alcaloides de pirrolizidina: una revisión sistemática siguiendo su fitoquímica y farmacología	MarwaA.A.Fayed /2021	<i>H. subulatum</i>	Alcaloides de pirrolizidina fracción de n -hexano	
<i>Heliotropio</i> ; un género rico en alcaloides de pirrolizidina: una revisión sistemática siguiendo su fitoquímica y farmacología	MarwaA.A.Fayed /2021	<i>H. zeylanicum</i>	El extracto metanólico	citotoxicidad in vitro contra la línea celular humana MRC5



### **Bibliografía / Cibergrafía**

*Alday E, Valencia D, Carreno AL, Picerno P, Piccinelli AL, Rastrelli L, et al. Apoptotic induction by pinobanksin and some of its ester derivatives from Sonoran propolis in a B-cell lymphoma cell line. Chemico-Biological Interactions. 2015; 242:35-44.*

*Alvarenga, Nelson, Burgos, Christa, Villalba, Iris, Giménez, Vivian, Carpinelli, María Mercedes, Sotelo, Pablo H, Cáceres, Andrea, & Langjahr, Patricia. (2018). Extractos vegetales de tres especies del género Baccharis inducidos por la proliferación de células mononucleares humanas. Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, 16 (2), 12-20. [https://dx.doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2018.016\(02\)12-020](https://dx.doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2018.016(02)12-020)*

*Ammal, RM y Bai, GV (2013). GC-MS Determinación de constituyentes bioactivos de hoja de Heliotropium indicum. Revista de plantas medicinales , 1 (6), 30-33.*

*Anupam Roy. (2015). Pharmacological Activities of Indian Heliotrope (Heliotropium Indicum L.): A Review. Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry, 101 - 104.*

Arbain, D., Saputri, G. A., Syahputra, G. S., Widiyastuti, Y., Susanti, D., & Taher, M. (2021). Genus *Pterocarpus*: A review of ethnopharmacology, phytochemistry, biological activities, and clinical evidence. *Journal of Ethnopharmacology*, 278, 114316.

Astudillo-de la Vega H, Ruiz-García É, Muñoz-González D, et al. Biomarcadores del cáncer de mama vs firmas genómicas: hacia la búsqueda de una terapia personalizada. *Rev Mex Mastol*. 2014;4(1):9-17.

Arbizu, J. P. (2000). Factores psicológicos que intervienen en el desarrollo del cáncer y en la respuesta al tratamiento. In *Anales del sistema sanitario de Navarra* (Vol. 24, pp. 173-178).

Benjamin S A, Lee AC, et al. (1999). Clasification and behavior of canine mammary epithelial neoplasm based on life span observations. *Vet. Pathol* 36, 423-436.

Betancur-Badel, J., Rios-Isern, F., Villacres-Vallejo, J., Mendocilla-Risco, M., Figueroa-Salvador, L., Villar-Lopez, A., & Aranda-Ventura, J. (2017). Efecto de la administracion cronica del latex liofilizado de *Croton lechleri* Muell. Arg." sangre de drago" en *Rattus norvegicus* var. *Albinus*. *Revista Peruana de Medicina Integrativa*, 2(1), 13-13.

Betancur-Galvis LA, GE Morales, JE Forero, J Roldan. (2002). Actividades citotóxicas y antivirales de extractos de plantas medicinales colombianas del género *Euphorbia*. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, Vol. 97 (4): 541-546.

Beyna A, León MC, Iglesias E, Ferrádiz D, Herrera R, Volpato G, et al. (2004). Estudios etnobotánicos sobre plantas medicinales en la provincia de Camagüey (Cuba). *Anal Jardín Botánico Madrid*; 61(2):185-204.

Bravo Salabarría, Elianny, Rodríguez Aurrecochea, Juan Carlos, Calaña Seoane, Lilibet, Martín Romero, Julio Alberto, Morales López, Anaeli, Montañez Escobedo, Yosúan, García Montero, Diana, Rodríguez Alonso, María Beatriz, & Delgado Herrera, Yoslenys. (2019). Frecuencia de presentación de neoplasias de cabeza y cuello en caninos de La Habana, Cuba. *Revista de Salud Animal*, 41(3), e03. Epub 01 de diciembre de 2019

Brayton, CF (1986). Dimetilsulfóxido (DMSO) una revisión. *El veterinario de Cornell* , 76 (1), 61-90.

Búfalo MC, Ferreira I, Costa G, Francisco V, Liberal J, Cruz MT, et al. Propolis and its constituent caffeic acid suppress LPS-stimulated pro-inflammatory response by blocking NF- $\kappa$ B and MAPK activation in macrophages. *Journal of Ethnopharmacology*. 2013;149(1):84-92

Bulle S, Reddyvari H, Nallanchakravarthula V, Vaddi DR. Therapeutic potential of *Pterocarpus santalinus* L.: An update. Vol. 10, *Pharmacognosy Reviews*. Medknow Publications; 2016. p. 43-49.

Camps, C., Sánchez, P. T., & Sirera, R. (2006). Inmunología, estrés, depresión y cáncer. *Psicooncología*, 3(1), 35-48.

Carrión Recio, D., González Delgado, C. A., Olivera Ruano, L., & Correa Fernández, A. (1999). Bioequivalencia: Introducción a la correlación in vivo-in vitro. Parte I. *Revista Cubana de farmacia*, 33(2), 137-142.

Cassali, G. D., Gobbi, H., Malm, C., & Schmitt, F. C. (2007). Evaluation of accuracy of fine needle aspiration cytology for diagnosis of canine mammary tumours: comparative features with human tumours. *Cytopathology: official journal of the British Society for Clinical Cytology*, 18(3), 191–196.

Castaño, M. E., & Zapata, J. C. (2000). *Cultivos celulares*. Fondo Editorial Biogénesis, 49-64.

Catherine Sánchez, N. (2013). Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 24(4), 553–562.

Cervantes Ceballos, Leonor, Fredys Sánchez Hoyos, Harold Gómez Estrada. (2017). Antibacterial activity of *Cordia dentata* Poir, *Heliotropium indicum* Linn and *Momordica charantia* Linn from the Northern Colombian Coast. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm*, Vol. 46(2), 143-159.

Chen, Z. P., Cai, Y., & Phillipson, J. D. (1994). Studies on the anti-tumour, anti-bacterial, and wound-healing properties of dragon's blood. *Planta médica*, 60(6), 541–545. <https://doi.org/10.1055/s-2006-959567>

Cortez pinto, Juan Carlos, editor. “actividad anti-metastásica y anti-proliferativa de los extractos de plantas *ilex guayusa*, *uncaria tomentosa* y *croton lechleri*, en la línea celular mcf7 de cáncer de mama”. enero 2020, Ecuador, <https://repositorio.uta.edu.ec/jspui/bitstream/123456789/30821/3/juan%20carlos%20cortez%20pinto.pdf>. accessed 2020.

Correa, M., Yeung, K., Linares, H., Pacheco, O., Caicedo, P., & Bonfante, R. (2017). Efectividad del extracto acuoso de la planta *Petiveria alliacea* (mapurite) sobre la evolución del melanoma maligno en ratones C57BL/6. *Gaceta De Ciencias Veterinarias*, 21(2), 53-60. Recuperado a partir de <https://revistas.uclave.org/index.php/gcv/article/view/824>

De la Quimioterapia, L. F. (2002) *Farmacología de la quimioterapia del cáncer. Fármacos antivirales*. McGRAW-HILL• INTERAMERICANA, 586.

Desai AG, Qazi GN, Ganju RK, El-Tamer M, Singh J, Saxena AK, et al. (2008). Medicinal plants and cancer chemoprevention. *Curr Drug Metab.* 9(7): 581-91.

Díaz A, Rodríguez H, Scull R. (2011). Cytotoxicity of medicinal plant extracts on the human lung carcinoma cell line A549. *Revista Cubana de Farmacia*. 45(1):101- 108.

Elgue, V., Piaggio, J., Amaral, C. y Pessina, P. (2012). Factores asociados a la presentación del tipo de cáncer en caninos atendidos en el Hospital de la Facultad de Veterinaria de Uruguay. *Veterinaria (Montevideo)*, 48 (187), 25-30.

Escobar M, Linamaría, Fabio A, Aristizábal G. (2010). Fluorometric Assay for Cell Proliferation In Human Tumor Cell Lines Application. *Vitae, Revista De La Facultad De Química Farmacéutica*, 173-180.

Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020 (<https://gco.iarc.fr/today>, consultado en febrero de 2021)

Font I, Quer. P (1983) *Plantas Medicinales*. Ed. Labor. Barcelona 1978 *Guía Práctica de las Plantas Medicinales y la Salud*. Ed. S.A. Barcelona

Gan RY, Zhang D, Wang M, Corke H. *Health Benefits of Bioactive Compounds from the Genus Ilex, a Source of Traditional Caffeinated Beverages*. *Nutrients*. 2018.

García, A. Á., & Carril, E. P. U. (2011). *Metabolismo secundario de plantas*. *Reduca (biología)*, 2(3).

García Giménez D, García Prado E, Sáenz Rodríguez T, Fernández Arche A, De La Puerta R. *Cytotoxic effect of the pentacyclic oxindole alkaloid mitraphylline isolated from uncaria tomentosa bark on human ewing's sarcoma and breast cancer cell lines*. *Planta Med*. 2010;76(2):133–6.

Gaviria Calle, Mónica Marcela, Posada Arias, Silvia, & Mira Hernández, Juliana. (2018). *Acetogeninas, alternativa en el tratamiento de cancer en caninos*. *CES Medicina Veterinaria y Zootecnia*, 13 (2), 157-172. <https://doi.org/10.21615/cesmvz.13.2.5>

Gerlier D, Thomasset N. *Use of MTT colorimetric assay to measure cell activation*. *J Immunol Methods* 1986; 94:57-63.

Ghosh, P., Das, P., Das, C., Mahapatra, S. y Chatterjee, S. (2018). *Características morfológicas y detalle fitofarmacológico de Hatishur (Heliotropium indicum Linn.): Una revisión concisa*. *Revista de Farmacognosia y Fitoquímica*, 7, 1900-1907.

Guajardo G., U. (1988). *Tumores Mamarios en caninos y felinos diagnosticados, durante 1986, en la Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias de la Universidad de Chile*. *Avances en Ciencias Veterinarias*, 3(1).

Hafeez BB, Mustafa A, Fischer JW, Singh A, Zhong W, Shekhani MO, Meske L, Havighurst T, Kim K, Verma AK.  *$\alpha$ -Mangostin: a dietary antioxidant derived from the pericarp of *Garcinia mangostana* L. inhibits pancreatic tumor growth in xenograft mouse model*. *Antioxid Redox Signal*. 2014 Aug 10;21(5):682-99. doi: 10.1089/ars.2013.5212. Epub 2014 Feb 6. PMID: 24295217; PMCID: PMC4104617.

Halkett, G., Kristjanson, L. & Lobb, E. (2008). 'If we get too close to your bones they'll go brittle': women's initial fears about radiotherapy for early breast cancer. *Psycho-Onchology* 17:877-884.

Hellmen E, Bergstrom R Et al. Prognostic factors in canine mammary gland tumors: a multivariate study of 2002 consecutive cases. *Vet Pathol* 30 (8); 20-27, (1993).

Hermo, G., Gómez, D. E., Alonso, D. F., & Gobello, C. (2003). Receptores hormonales en tumores de mama caninos. *Rev. del Col. Vet. la Prov. Buenos Aires* 35: 36, 41.

Hermo, G.; García, M.; Torres, P.; Gobello, C. (2005) Tumores de Mama en la Perra. *Ciencia Veterinaria* Vol. 7, N° 1, Año (2005)

Hernández JF, Urueña CP, Cifuentes MC, Sandoval TA, Pombo LM, Castañeda D, Asea A, Fiorentino S. A Petiveria alliacea standardized fraction induces breast adenocarcinoma cell death by modulating glycolytic metabolism. *J Ethnopharmacol.* 2014 May 14;153(3):641-9. doi: 10.1016/j.jep.2014.03.013. Epub 2014 Mar 15. PMID: 24637191.

Hickok, J. T., Morrow, G. R., Roscoe, J. A., Mustian, K. & Okunieff, P. (2005). Occurrence, severity, and longitudinal course of twelve common symptoms in 1129 consecutive patients during radiotherapy for cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*, 30,433-442

Hinds, C. & Moyer, A. (1997). Support as experienced by patients with cancer during radiotherapy treatments. *Journal of Advanced Nursing*, 26, 371-379.

Hoyland, W. (2000). New section to Oncolink. *The Lancet Oncology*, 1(1), 63.

Iglesias Moreno Paula, febrero 2019, Sangre de drago. Evaluación farmacológica basada en usos tradicionales, beneficios y riesgos.trabajo de grado pag 9

Instituto de Ciencias Farmacéuticas Girijananda Chowdhury. (agosto de 2015). Actividades farmacológicas del heliotropo indio (*Heliotropium Indicum* L.): una revisión. *Revista de farmacognosia y fitoquímica*, 4 (3), 101-104.

J. Braz. Chem. Soc. (nov / dic 2005). Alcaloides de pirrolizidina de *Heliotropium indicum*. revista de sociedad química brasileña, vol.16 no.6b, 1.

Jaramillo Jaramillo, Carmita, Jaramillo-Espinoza, Anyi, D'Armas, Haydelba, Troccoli, Luis, & Rojas de Astudillo, Luisa. (2016). Concentraciones de alcaloides, glucósidos cianogénicos, polifenoles y saponinas en plantas medicinales seleccionadas en Ecuador y su relación con la toxicidad aguda contra *Artemia salina*. *Revista de Biología Tropical*, 64(3), 1171-1184.

Jones K. (2003). Review of sangre de drago (*Croton lechleri*)-a South American tree sap in the treatment of diarrhea, inflammation, insect bites, viral infections, and wounds: traditional uses to clinical research. *Journal of alternative and complementary medicine* (New York, N.Y.), 9(6), 877-896. <https://doi.org/10.1089/107555303771952235>

Justil, Hugo, Arroyo, Jorge, & Valencia, José. (2010). Extracto etanólico de *Baccharis genistelloides* (carqueja) sobre el cáncer de colon inducido con 1,2-dimetilhidrazina en ratas. *Anales de la Facultad de Medicina*, 71(2), 88-96. Recuperado en 01 de septiembre de

2022, de [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-55832010000200005&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832010000200005&lng=es&tlng=es).

Koscinczuk P. (2014). *Ambiente, adaptación y estrés. Revista veterinaria Vol. 25, Núm. 1 (2014)*

Lagunas Cruz, M. D. C., Valle Mendiola, A., & Soto Cruz, I. (2014). *Ciclo celular: Mecanismos de regulación. Vertientes. Revista Especializada en Ciencias de la Salud, 17(2).*

Laza Loaces, Dayami, Rodríguez Luis, Iraida, & Sardiña Cabrera, Guillermo. (2003). *Descubrimiento y desarrollo de agentes anti cancerígenos derivados de plantas medicinales. Revista Cubana de Plantas Medicinales, 8(3)*

Lehnert, M. (1996). *Clinical multidrug resistance in cancer: A multifactorial problem. European Journal of Cancer, 32(6), 912–920.*

López-Naranjo, F., Ávila-Álvarez, E. P., Guadarrama-Flores, B., Córdova-Moreno, R., & Hernández-Rodríguez, N. A. (2019). *Estudio de las células cancerosas y su activación celular en el cáncer de mama. Revista de Educación Bioquímica, 37(4), 100-110.*

López-Naranjo, F., Ávila-Álvarez, E. P., Guadarrama-Flores, B., Córdova-Moreno, R., & Hernández-Rodríguez, N. A. (2019). *Estudio de las células cancerosas y su activación celular en el cáncer de mama. Revista de Educación Bioquímica, 37(4), 100-110.*

Lozano RP, García YA, Tafalla DB, Farré Albaladejo M. *Cafeína: Un nutriente, un fármaco, o una droga de abuso. Adicciones. 2007;19(3):225–38.*

Lozano Aguilar, E y Reyes Álvarez, K. (2019). *Evaluación in vitro de la actividad citotóxica de los extractos de Malachra alceifolia Jacq, Cordia dentata Poir Heliotropium indicum Linn sobre la línea celular de Osteosarcoma OSCA-8. Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca.*

Luengo, M. L. (Abril de 2002). *Flavonoides. Obtenido de elsevier: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-flavonoides-13028951#:~:text=Los%20flavonoides%20son%20compuestos%20fen%C3%B3licos,un%20fenilo%20en%20posici%C3%B3n%20202>*.

Madrigal Ureña, Angélica y Mora Rosenkranz, Brian. (2018). *Generalidades de cáncer de mama para médico general. Medicina Legal de Costa Rica, 35 (1), 44-51*

Martín, M., Herrero, A. y Echavarría, I. (2015). *El cáncer de mama. Cenador, 191 (773), a234*

Martínez-Torres, A. C., Uscanga-Palomeque, A. C., & Rodríguez-Padilla, C. (2016). *Actividad citotóxica in vitro frente a células tumorales. OmniaScience Monographs.*

Meneses-Echávez, J. F., Martínez-Torres, J., Chavarriaga-Ríos, M. C., González-Ruiz, K., Vinaccia-Alpi, S., Rincón-Castro, A. D., ... & Ramírez-Vélez, R. (2018). *Creencias y*

conocimientos relacionados a la práctica del autoexamen de mama en mujeres universitarias de Colombia: Un estudio descriptivo. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 83(2), 120-129.

Merlo, D. F., Rossi, L., Pellegrino, C., Ceppi, M., Cardellino, U., Capurro, C., Ratto, A., Sambucco, P. L., Sestito, V., Tanara, G., & Bocchini, V. (2008). Cancer incidence in pet dogs: findings of the Animal Tumor Registry of Genoa, Italy. *Journal of veterinary internal medicine*, 22(4), 976–984.

Moniem, E. M. A., El-Batran, M. M., Halawa, A. M., Gomaa, D. H., Eldeen, G. N., & Aly, R. M. (2019). Optimizing a serum-free/xeno-free culture medium for culturing and promoting the proliferation of human dental pulp stem cells. *Stem cell investigation*, 6.

Montopoli M, Bertin R, Chen Z, Bolcato J, Caparrotta L, Frolidi G. Croton lechleri sap and isolated alkaloid taspine exhibit inhibition against human melanoma SK23 and colon cancer HT29 cell lines. *J Ethnopharmacol.* 2012 Dec 18;144(3):747-53. doi: 10.1016/j.jep.2012.10.032. Epub 2012 Oct 30. PMID: 23123266.

Mose, S., Budischewski, K.M., Rahn, A.N., Zander-Heinz, A.C. Bormeth, S. & Böttcher, D. (2001). Influence of irradiation on therapy-associated psychological distress in breast carcinoma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 51, 1328-35.

Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunol Methods* 1983; 65:55-63.

Mostacero J, Castillo F, Mejía F, Gamarra O, Charcape J, Ramírez R. (2019). Plantas utilizadas para el tratamiento del cáncer expendidas en los principales mercados de la provincia de trujillo, Perú, 2016 – 2017. *Boletín latinoamericano y del caribe de plantas medicinales y aromáticas* 18 (1): 81 - 94 (2019).

Murillo, R., Piñeros, M., & Hernández, G. (2004). Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología, Instituto Geográfico Agustín Codazzi.

Naveen Goyal, Surendra Kr. Sharma. (2014). Bioactive phytoconstituents and plant extracts from genus *Heliotropium*. *International Journal of Green Pharmacy*, 221.

Ortega, A. S. (2015). Efectos metabólicos y hormonales post orquiectomía en caninos y felinos. *Journal of Agriculture and Animal Sciences*, 4(1).

Peruzzo de Naville Laura. (2017). TUMOR MAMARIO EN CANINOS. 13(3), 1576-1580

Quintero S, Lizarazú M, Robayo A, Lobo A, Molano L. Descripción del uso tradicional de plantas medicinales en mercados populares de Bogotá, D.C. *Nova* 2015; 13 (23): 73

Ramírez, G. (2003). Sangre de drago (*croton lechleri* muell. Arg). *Natura Medicatrix: Revista médica para el estudio y difusión de las medicinas alternativas*, 21(4), 213-217.

Reza, Rashed & Hosen, Md & Sayef, Shahriad & Ripon, Mohammed & Rahmatullah, & Rahmatullah, Mohammed. (2018). Multiple traditional medicinal uses of *Heliotropium indicum* L. (Boraginaceae). *Asian Journal of Pharmacognosy*. V (2). 38-41.

Risco E, Ghia F, Vila R, Iglesias J, Álvarez E, Cañigüeral S. Immunomodulatory Activity and Chemical Characterisation of Sangre de Drago (Dragon's Blood) from *Croton lechleri*. *Planta Med*. 2003;69(9):785-794.

Rivero Borja, M. A., & Escobar Martinez, J. E. (2020). Uso de los métodos de segmentación c-means, k-means y geometría fractal en el estudio in vivo del cáncer de pulmón.

Rodríguez CSA, Capurso GM. Epidemiología del cáncer de mama. *Ginecol Obstet Mex*. 2006;74(11):585-593.

Salas, Y., & Romero, L. (2011). Cáncer de mama en perras (*Canis lupus familiaris*): Causas, factores de riesgo y marcadores moleculares en su clasificación y pronóstico. Similitud con el cáncer de mama humano. *Gaceta de Ciencias Veterinarias*, 16(2), 56-64.

Salim, M. et al. Phytochemical screening and evaluation of antioxidant, total phenolic and flavonoid contents in various weed plants associated with wheat crops. *Brazilian Journal of Biology* [online]. 2022, v. 82 [Accessed 1 September 2022], e256486. Available from: <<https://doi.org/10.1590/1519-6984.256486>>. Epub 16 Mar 2022. ISSN 1678-4375. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.256486>.

Schnur, J. B., Ouellette, S. C., DiLorenzo, T. A., Green, S. & Montgomery, G. H. (2011). A qualitative analysis of acute skin toxicity among breast cancer radiotherapy patients. *Psycho-Onchology*, 20, 260-268.

Söllner, W., Maislinger, S., König, A., Devries, A. & Lukas, P. (2004). Providing psychosocial support for breast cancer patients based on screening for distress within a consultationliaison service. *Psychooncology*, 13, 893–897.

Souza, João Sammy N., Machado, Luciana L., Pessoa, Otília D. L., Braz-Filho, Raimundo, Overk, Cássia R., Yao, Ping, Cordell, Geoffrey A., & Lemos, Telma L. G.. (2005). Pyrrolizidine alkaloids from *Heliotropium indicum*. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 16(6b), 1410-1414.

Teulé Vega Alex, Conxi Lázaro García. (2019). Genes de predisposición hereditaria al cáncer y riesgo poligénico. En S. E. (SEOM), *Bases Genéticas del Cáncer Hereditario*. 31: GoNext Producciones S.L.

Torres Vidales, G.; Eslava Mocha, P. R. Tumores mamarios en caninos: Adenocarcinoma complejo de glándula mamaria con metástasis a ganglio linfático regional Orinoquia, vol. 11, núm. 1, 2007, pp. 99-110

Valdespino, V., & Valdespino Castillo, P. (2008). Mecanismos epigeneticos celulares y sus alteraciones en cancer. *Gaceta Mexicana de Oncologia*, 7(3), 80+



Vallejo Contreras Mónica L. (\* 1), García Pérez Alberto C. (2), Ramírez Lezama José (3). (febrero 2006). *Hepatotoxicosis por alcaloides pirrolizidínicos, reporte de un caso clínico (Hepatotoxicosis by pirrolizidine alkaloids, report of a Clinical Case)*. *Revista Electrónica de Veterinaria REDVET*, Vol. VII, N° 02, 1-7.

Vascellari, M., Baioni, E., Ru, G., Carminato, A., & Mutinelli, F. (2009). *Animal tumour registry of two provinces in northern Italy: incidence of spontaneous tumours in dogs and cats*. *BMC veterinary research*, 5, 39.

Vega-Ávila E., R. Velasco-Lezama & M. Jiménez-Estrada. 2006. *Las plantas como fuente de compuestos antineoplásicos. Revisión*. *Bioquímica* 31(3): 97-111.

Velázquez, P. M. J., López, J. G. H., & Quintana, P. C. (2017). *Interacciones entre el cáncer y el sistema inmunológico*. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*, 26(2), 56-63.

Vinothini, G., Balachandran, C. y Nagini, S. (2009). *Evaluación de marcadores moleculares en tumores mamarios caninos: correlación con clasificación histológica. Investigación oncológica con terapias preclínicas y clínicas del cáncer*, 18 (5), 193-201.

Walpola, B. C., Subasinghe, S., & Yoon, M. H. (2011). *Pterocarpus santalinus Linn. f.(Rath handun): A review of its botany, uses, phytochemistry and pharmacology*. *Journal of the Korean Society for Applied Biological Chemistry*, 54(4), 495-500.

Wills RBH, Bone K, Morgan M (2000) *Herbal products and active constituents, modes of action and quality control*. *Nutrition Research Reviews* 13: 47-77

Zambrana Álvarez, T. (2005). *Beneficios de la fitoterapia*. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 10(2), 0-0.