

UCUENCA

Universidad de Cuenca

Facultad de Ciencias Médicas

Carrera de Medicina

**Revisión bibliográfica: actividad farmacológica de la cúrcuma
como potencial tratamiento de cáncer**

Trabajo de titulación previo a la
obtención del título de Médico

Autores

Doménica Belén González Ruiz

Nathaly Estefania Ponce Barba

Directora

María Gabriela Machado Orellana

ORCID:  0000-0003-0986-6866

Cuenca, Ecuador
2024-05-28

Resumen

El cáncer ocasiona 8,9 millones de muertes anuales a nivel mundial, incluyendo 15.123 registradas en Ecuador en 2020. Las neoplasias malignas representan un grave problema de salud, demandando una mejora en las estrategias de prevención, detección y manejo. El objetivo de esta investigación fue desarrollar una revisión bibliográfica sobre las propiedades farmacológicas de la cúrcuma como potencial tratamiento de cáncer. Se realizó un estudio descriptivo, tipo narrativo, mediante la aplicación de una ecuación de búsqueda en bibliotecas virtuales; obteniendo artículos originales entre 2017 a 2022, que se seleccionaron, y posteriormente se evaluaron mediante el uso de la herramienta GRADE. Se revisaron 25 ensayos sobre los efectos de la cúrcuma en el tratamiento de distintos tipos de cánceres, el manejo de sus síntomas y la mitigación de los eventos adversos de las terapias convencionales. En conclusión, la cúrcuma muestra un potencial prometedor en el tratamiento del cáncer debido a sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias; no obstante, se requieren más investigaciones para abordar su farmacocinética y biodisponibilidad. La cúrcuma es bien tolerada y no se asocia con efectos adversos graves. Se ha demostrado su seguridad al combinarla con quimioterapéuticos, y se han encontrado beneficios en cánceres de colon, páncreas y estómago; así como en el manejo de mucositis oral y el síndrome de mano-pie. Sin embargo, no se encontró utilidad en la dermatitis, anorexia y cáncer de próstata. A pesar de la calidad limitada de evidencia, estos hallazgos respaldan la necesidad de seguir investigando las propiedades de la cúrcuma en el cáncer.

Palabras clave del autor: cúrcuma, extracto de cúrcuma, cúrcuma longa, neoplasia, cáncer, nutraceuticos, terapias complementarias.



El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Cuenca ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por la propiedad intelectual y los derechos de autor.

Repositorio Institucional: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Abstract

Cancer causes 8.9 million deaths annually worldwide, including 15,123 reported in Ecuador in 2020. Malignant neoplasms represent a serious health problem, demanding improvement in prevention, detection, and management strategies. The objective of this research was to develop a literature review on the pharmacological properties of turmeric as a potential cancer treatment. A descriptive, narrative-type study was conducted using a search equation in virtual libraries, resulting in the selection of original articles published between 2017 and 2022, which were subsequently evaluated using the GRADE tool. Twenty-five trials examining the effects of turmeric in the treatment of different types of cancer, symptom management, and mitigation of adverse events from conventional therapies were reviewed. In conclusion, turmeric shows promising potential in cancer treatment due to its antioxidant and anti-inflammatory properties. However, further research is needed to address its pharmacokinetics and bioavailability. Turmeric is well tolerated and not associated with serious adverse effects. Its safety has been demonstrated when combined with chemotherapy drugs, and benefits have been found in colon, pancreatic, and stomach cancers, as well as in the management of oral mucositis and hand-foot syndrome. However, no utility was found in dermatitis, anorexia, and prostate cancer. Despite the limited quality of evidence, these findings support the need for further research on the properties of turmeric in cancer

Author Keywords: curcuma. Turmeric extract. Curcuma longa. Neoplasia. Cancer. Nutraceuticals. Complementary therapies



The content of this work corresponds to the right of expression of the authors and does not compromise the institutional thinking of the University of Cuenca, nor does it release its responsibility before third parties. The authors assume responsibility for the intellectual property and copyrights.

Institutional Repository: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Índice de contenido

Capítulo I	12
1.1. Introducción	12
1.2. Planteamiento del problema	13
1.3. Justificación	15
Capítulo II	16
2.1. Nutraceuticos	16
2.2. Cúrcuma	16
2.2.1. Características Botánicas	17
2.2.2. Historia	17
2.2.3. Formas de presentación	18
2.2.4. Composición bioquímica	18
2.2.5. Vías de administración	19
2.2.6. Farmacocinética	19
2.2.7. Bioactividad	20
2.2.7.1. Propiedades Antioxidantes	20
2.2.7.2. Propiedades Antiinflamatorias	21
2.2.7.3. Propiedades Neuroprotectoras	21
2.2.7.4. Propiedades Hepatoprotectoras	22
2.2.7.5. Propiedades Cardioprotectoras	23
2.2.8. Uso de la cúrcuma en cáncer	23
2.3. Cáncer	24
2.3.1. Factores de riesgo	25
2.3.2. Epidemiología	25
2.3.3. Fisiopatología	26
2.3.4. Clínica	27
2.3.5. Prevención, nutrición y cáncer	27
2.3.6. Tratamientos disponibles	30
Capítulo III	32
3.1 Objetivo general	32
3.2 Objetivos específicos	32
Capítulo IV	33
4.1. Tipo de estudio	33
4.2. Área de estudio	33
4.3. Universo y muestra	34
4.4. Criterios de inclusión y exclusión	34
4.4.1. Criterios de inclusión	34
4.4.2. Criterios de exclusión	35
4.5. Métodos, técnicas e instrumentos para recolección de datos	35
4.5.1. Método	35
4.5.2. Técnica	35

4.5.2.1. Identificación de potenciales artículos.....	35
4.5.2.2. Selección de artículos potenciales.....	36
4.5.2.3. Extracción de datos de los artículos seleccionados.....	36
4.5.2.4. Análisis y presentación de los resultados.....	36
4.5.3. Instrumentos.....	37
4.5.4. Procedimientos.....	37
4.6. Aspectos éticos.....	37
4.7 recursos.....	38
4.7.1. Recursos Humanos.....	38
Capítulo V.....	39
5.1. Resultados.....	39
5.2. Clasificación de artículos por tipo de estudio.....	40
5.4. Clasificación de artículos por países.....	42
5.5. Calidad metodológica de la evidencia obtenida.....	43
Capítulo VI.....	69
6.1 Análisis y discusión.....	69
6.1.1. Forma de administración y dosis.....	69
6.1.2. Biodisponibilidad.....	69
6.1.3. Seguridad.....	72
6.1.4. Bioactividad.....	74
6.1.4.1. Antioxidante.....	75
6.1.4.2. Antiinflamatorio.....	75
6.1.4.3. Anticancerígeno.....	77
6.1.4.4. Antimicrobiana.....	77
6.1.5. Tratamiento.....	78
6.1.5.1. Mucositis Oral.....	78
6.1.5.2. Dermatitis.....	79
6.1.5.3. Síndrome de Anorexia - Caquexia.....	80
6.1.5.5. Radiosensibilizador.....	80
6.1.5.6. Cáncer De Próstata.....	80
6.1.5.7. Otras Neoplasias.....	81
6.1.6. Reporte de caso.....	82
Capítulo VII.....	84
8.1. Limitaciones.....	84
Capítulo VIII.....	85
7.1. Conclusiones.....	85
7.2. Recomendaciones.....	86
Referencias.....	87

Índice De Figuras

Figura 1: Diagrama de flujo búsqueda y selección de literatura.....	38
Figura 2: Clasificación de artículos por tipo de estudio.....	39
Figura 3: Clasificación de artículos por nivel de evidencia.....	40
Figura 4: Clasificación de artículos por países.....	41
Figura 5: Calidad de evidencia GRADE de la evidencia obtenida.....	42

Índice De Tablas

Tabla 1: Clasificación de artículos por tipo de estudio.....	39
Tabla 2: Clasificación de artículos por nivel de evidencia.....	40
Tabla 3: Clasificación de artículos por países.....	41
Tabla 4a. Matriz resumen de artículos científicos seleccionados: datos informativos.....	43
Tabla 4b. Matriz resumen de artículos científicos seleccionados: métodos, participantes, objetivos y resultados.....	46
Tabla 4c. Matriz resumen de artículos científicos seleccionados: evaluación GRADE.....	54
Tabla 5: Matriz de la evaluación de la calidad de la evidencia (GRADE).....	55
Tabla 6: Análisis de los resultados.....	63

Agradecimientos

En este momento tan significativo para nuestras vidas, queremos expresar nuestro infinito agradecimiento a la Doctora Gabriela Machado por su invaluable presencia y apoyo desde el primer día de este camino. Desde la primera vez que ingresamos a las aulas ha sido nuestra guía brindándonos su sabiduría y aliento incondicional, gracias a su orientación hemos crecido tanto académica como personalmente. Estamos eternamente agradecidas y siempre llevaremos sus enseñanzas y el afecto que nos ha brindado en nuestros corazones. Gracias por su compromiso, su paciencia y por creer en nosotras desde el primer día.

Agradecemos a la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca por abrirnos sus puertas y brindarnos una base sólida para nuestro desarrollo profesional. Agradecemos también a nuestros docentes, por transmitirnos sus conocimientos y ayudarnos a desarrollar habilidades que nos acompañarán a lo largo de nuestra vida como médicos.

Además, agradecemos a nuestros amigos de la carrera y a todos aquellos que de diferentes maneras hicieron posible que lleguemos hasta aquí.

Doménica Belén González Ruiz
Nathaly Estefania Ponce Barba

Dedicatoria

Con todo mi amor y gratitud, dedico este proyecto de investigación a mis padres, Vinicio y Enma, quienes han sido mi guía, mi ejemplo y mi fortaleza, me han acompañado en cada paso del camino y me han brindado su amor incondicional, gracias por creer en mí, este logro también es suyo.

A mis hermanas, Karla y Erika, mis cómplices, quienes desde pequeñas han sido mi fuente de inspiración y me han guiado con su ejemplo, gracias por recordarme constantemente que somos capaces de lograr grandes cosas.

A mis abuelos, especialmente a Esthela, por ser mi principal inspiración para estudiar la carrera de Medicina, gracias a usted y sus sabias palabras encontré mi camino, su legado vivirá siempre en mí y en cada meta que alcance.

A Mauricio mi compañero de vida, mi mejor amigo y mi mayor apoyo, por motivarme y creer en mí. Tu presencia ha sido un pilar fundamental en mi vida, gracias por tu amor y paciencia, y por siempre alentarme a cumplir mis sueños.

A mis amados Lola, Charlie, Francisco, Louie y Tomás, por entregarme su amor incondicional, acompañarme en las largas horas de estudio, ser mis confidentes silenciosos y ayudarme a encontrar alegría en los momentos abrumadores. Aunque no puedan leer estas palabras, quiero que sepan que su amor y su compañía son un regalo invaluable que siempre llevaré en mi corazón.

A mis amigos de la carrera, en especial a Nathaly, por acompañarme desde el primer día, brindarme su ayuda, y ser indispensable para mi crecimiento profesional y personal. Este logro es nuestro y no sería posible sin ti.

Doménica Belén González Ruiz

Dedicatoria

En primer lugar, voy a dedicar este proyecto a Dios por darme la fuerza y el conocimiento para sobrellevar los obstáculos y dificultades que se me presentaron a lo largo de la carrera.

A mis padres, Miriam y William por brindarme su amor y apoyo incondicional, y ser las personas que siempre han apoyado mis ideas y metas sin importar lo imposible que parezcan. Por impulsarme cada día a ser una mejor persona, superar mis temores y no rendirme ante las dificultades.

A mis abuelitos principalmente a Mariana y Claudio por demostrarme que con esfuerzo y dedicación toda en la vida es posible; y por enseñarme a ser una persona humilde y generosa. Ustedes son mi ejemplo a seguir día a día.

A mis hermanas Anahí y Nicole quienes conocen cada uno de mis anhelos, sueños y desafíos. Querida Anahi por siempre estar dispuesta a darme un abrazo o escucharme cuando más lo necesito y querida Nicole por hacerme reír y brindarme alegría en cada momento que compartimos juntas.

A mis queridos peludos Hoppie y Mabys quienes sin darse cuenta me otorgaron la alegría más grande. Por acompañarme en las largas noches de estudio y las interminables horas de investigación.

A mi grupo de amigos por entregarme su amistad, la cual me ha permitido mantener la cordura en medio de las responsabilidades universitarias y ha convertido esta travesía académica en una de las mejores experiencias de mi vida. Principalmente a Doménica por acompañarme en este desafío desde el primer día hasta este gran logro que debemos celebrar juntas.

Nathaly Estefania Ponce Barba

Capítulo I

1.1. Introducción

El cáncer representa la mayor carga clínica, social y económica en los sistemas de salud de todo el mundo. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) el cáncer es responsable de aproximadamente 8,9 millones de muertes al año, y se estima que en las próximas cuatro décadas las muertes por cáncer superen a las de la cardiopatía isquémica, con un aumento de 2,08 veces para el año 2060 (1). En América el cáncer es la segunda causa de muerte. Aproximadamente cuatro millones de personas fueron diagnosticadas en el año 2020 y 1,4 millones murieron por esta causa. En Ecuador se registraron 29.273 casos nuevos de cáncer en el 2020 y 15.123 pacientes fallecieron en el mismo año (2).

Los tratamientos tradicionales para los tumores, como la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, tienen sin lugar a duda, múltiples beneficios, pero a su vez los efectos secundarios pueden ser igual de agresivos que la sintomatología causada por el tumor, siendo muy importante la valoración del riesgo-beneficio. Además, a pesar del desarrollo de nuevos métodos terapéuticos, el pronóstico de los pacientes en algunos casos no presenta mejoría o es refractivo a los tratamientos tradicionales (3). Siendo objeto de búsqueda las terapias alternativas, como la medicina ancestral, la medicina ortomolecular, la nutrición o en último caso la medicina paliativa. Por lo tanto, se deben emprender esfuerzos históricos para establecer y mejorar las estrategias actuales para la prevención, detección, diagnóstico y manejo del cáncer (1).

Actualmente, la prevención y el tratamiento del cáncer mediante el uso de compuestos naturales es un área de creciente interés, pues existen varias sustancias de origen vegetal y animal de uso clínico que han demostrado eficacia en el tratamiento de tumores malignos. Lastimosamente, el mayor limitante para el uso de estos agentes naturales es la falta de comprensión de su mecanismo de acción y la determinación de las combinaciones y dosis adecuadas (4).

Entre estos compuestos, destaca la cúrcuma, una planta herbácea que ha demostrado beneficios terapéuticos en múltiples enfermedades crónicas y degenerativas, se le considera un candidato prometedor como un fármaco anticancerígeno ya que tiene

propiedades antioxidantes, antiinflamatorias e incluso antiapoptóticas. Este tubérculo posee sustancias que actúan sobre diferentes vías de señalización y dianas moleculares involucradas en el desarrollo de varios tipos de cáncer, convirtiéndolo en un componente eficaz para ser utilizado sólo o en combinación con otros fármacos (5).

1.2. Planteamiento del problema

Las enfermedades crónicas no transmisibles son responsables de la mayoría de las muertes en el mundo, y según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el cáncer se encuentra entre la primera y segunda causa de muerte antes de los 70 años en 91 de 172 países, y ocupa el tercer y cuarto lugar en otros 22 países. En Ecuador, en el año 2016, la mortalidad por enfermedades oncológicas fue del 14,8%, y en el año 2020 se registraron 29273 casos nuevos (6–8).

En los últimos años, gracias a la detección temprana y el incremento de las opciones terapéuticas, ha disminuido la tasa de mortalidad por Cáncer. Sin embargo, ante el aumento de neoplasias resistentes a los tratamientos disponibles, se ha visto la necesidad de implementar la búsqueda de fármacos innovadores y más eficaces. Por su parte, el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (NCI) ha investigado más de 1000 agentes potenciales diferentes desde 1987 para explorar sus actividades quimio preventivas (5,9).

Ciertos compuestos fitoquímicos se han introducido recientemente como terapias adyuvantes contra el cáncer debido a sus propiedades antiproliferativas y proapoptóticas. Actualmente, se están estudiando agentes naturales como vitaminas, polifenoles y compuestos bioactivos derivados de plantas para introducir como terapia preventiva y como terapéuticos potenciales, debido a que estos poseen moléculas con propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. Algunos de estos elementos se han probado in vivo y han demostrado importantes propiedades antiproliferativas y proapoptóticas, por lo que se han empleado como terapias complementarias para el cáncer (10).

Entre estas sustancias se encuentran los nutraceuticos, componentes nutricionales que proporcionan beneficios para la salud. El término nutraceuticos, que proviene de la unión de "nutrición" y "farmacéutico", se puede definir como un producto derivado de una fuente alimenticia que ofrece beneficios médicos, además del valor nutricional que aporta. Estas

sustancias son una herramienta importante para promover la salud, la longevidad y una calidad de vida óptima (6). Dentro de este grupo se incluyen los polifenoles, compuestos no energéticos de origen vegetal, que gracias a sus propiedades fitoquímicas cuentan con la facultad de regular la actividad de múltiples enzimas, intervenir en procesos de señalización y participar en diferentes procesos celulares (11).

Entre estos compuestos naturales se encuentra la *Cúrcuma longa*, planta de la familia de Zingiberaceae, que ha sido utilizada en la medicina tradicional durante siglos para el tratamiento de diversas enfermedades debido a la amplia variedad de propiedades que posee; entre ellas, antiinflamatorias, anticancerígenas, antiproliferativas, antioxidantes, analesesicas, entre otras (7). Sus efectos farmacológicos se deben en su mayoría a los curcuminoides, entre los que se encuentran la curcumina y sus derivados, la dimetoxi-curcumina y la bis-dimetoxi curcumina. A la curcumina, considerado el principal curcuminoides, se le ha atribuido múltiples propiedades quimio preventivas y quimioterapéuticas, debido a que posee la capacidad de influir en diferentes vías de señalización relacionadas con la proliferación celular, la apoptosis, la angiogénesis, la migración e invasión celular, y la metástasis (12).

La investigación junto con ensayos clínicos realizados durante las últimas décadas corroboran el potencial de la curcumina como agente anticancerígeno. Se ha demostrado que la *Cúrcuma longa* tiene efectos citotóxicos en diferentes tipos de tumores, sin efectos adversos en las células normales a las dosis utilizadas habitualmente. Esta planta posee propiedades con las que se puede modular varios mecanismos celulares; sin embargo, sus propiedades biológicas y, por lo tanto, las dosis terapéuticas eficaces y el tiempo de tratamiento aún no se han establecido por completo (10,13).

A pesar de que se conoce las propiedades de la *Cúrcuma*, se requiere de un estudio que sintetice la información acerca del componente científico que explique los beneficios y posibles efectos adversos del uso de esta sustancia en el tratamiento de enfermedades oncológicas.

Por lo expuesto previamente, se planteó la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son las propiedades de la cúrcuma en cáncer?

1.3. Justificación

Mediante este estudio se está primando la línea número tres de investigación del Ministerio de Salud Pública en la que se establece la nutrición como una prioridad de investigación, anteponiendo la educación y comunicación acerca de micronutrientes. También se encuentra dirigido a la línea de investigación diecinueve correspondiente a medicamentos, insumos, conocimiento y uso de plantas medicinales. Asimismo, corresponde a la primera línea de investigación entre las que se encuentran establecidas dentro de la carrera de medicina de la Universidad de Cuenca. Por lo tanto, la ejecución de esta revisión sistemática representa una gran contribución para el ámbito científico, académico y social, debido a la gran trascendencia del cáncer en todo el mundo.

El cáncer es un reto importante a nivel global, pues a pesar de los enormes adelantos en las modalidades de tratamiento que se han realizado en los últimos años, continúan aumentando las muertes asociadas con esta enfermedad que constituye un importante problema de salud pública. La eficacia de los tratamientos disponibles está limitada en la terapia del cáncer debido a la resistencia a los medicamentos, la selectividad terapéutica y los efectos adversos. Es posible que la combinación de estas terapias con compuestos naturales aumente la eficacia del tratamiento y reduzca los resultados no deseados (14).

Siendo conscientes que cada día se publica nueva información científica sobre los usos de la cúrcuma en el cáncer y que actualmente se están desarrollando varios ensayos clínicos a nivel mundial se ha visto la carencia de una base de datos donde se recolecta esta información y se sintetice por lo que se ha visto la necesidad de realizar la siguiente revisión bibliográfica con el objetivo de aportar información relevante sobre la actividad de la cúrcuma en el cáncer (15).

Esta investigación será socializada a la biblioteca de la Universidad de Cuenca mediante la entrega de un documento físico, y digital con el fin de compartir los resultados a la comunidad universitaria y profesionales de salud, como base para estudios posteriores, y dejar referencias para futuras investigaciones.

Capítulo II

Fundamento teórico

2.1. Nutracéuticos

El término nutracéutico consta de la unión de dos componentes, uno nutricional y otro farmacéutico. Su significado se resume como “un alimento, o parte del mismo, que proporciona beneficios a la salud; y, se puede obtener como nutrientes aislados, suplementos dietarios o productos diseñados genéticamente” (16).

Los nutracéuticos corresponden a las moléculas biológicamente activas presentes en los alimentos. Estos compuestos bioactivos, además de cumplir con una función nutricional, poseen propiedades para prevenir enfermedades, mejorar la salud, retrasar el envejecimiento y mantener el adecuado funcionamiento del organismo. Se les considera agentes prometedores en el tratamiento de varias dolencias, como cáncer, enfermedades cardiovasculares, diabetes, y trastornos neurológicos (17).

Los nutracéuticos son sustancias biológicas cuyas propiedades han sido documentadas, son bioderivados que actúan potencialmente como medicamentos y pueden ser usados como coadyuvantes terapéuticos con fines de prevención o tratamiento (16).

2.2. Cúrcuma

Cúrcuma longa, planta perenne perteneciente a la familia Zingiberaceae, constituye un agente con destacado valor terapéutico que ha sido utilizado desde hace tiempos inmemoriales (18). El rizoma es la parte más utilizada de esta planta debido a que posee curcuminoides bioactivos con múltiples propiedades (curcumina, demetoxicurcumina y bisdemetoxicurcumina) (19). Además, se ha encontrado que posee actividad medicinal, atribuida principalmente al conjunto de compuestos fenólicos contenidos en dicho rizoma (curcuminoides). Estos compuestos han demostrado ser útiles para la protección frente a algunas enfermedades de tipo cancerígeno (20). Por esta razón, hoy en día, la cúrcuma y sus compuestos, tienen un interés como potencial agente terapéutico para la prevención de diversas enfermedades neoplásicas (21).

2.2.1. Características Botánicas

Cúrcuma longa, es una planta Monocotiledónea del orden Zingiberales, perteneciente a la familia Zingiberaceae, según el sistema de clasificación Angiosperm Phylogeny Group (APG) del año 2016. Se le conoce también con los nombres de Cúrcuma tinctoria Guibourt, Kua doméstica Medik, Stissera cúrcuma Giseke, Amomum cúrcuma Jacq, entre otros (18).

La cúrcuma (*Cúrcuma longa*), es una planta herbácea con raíces o tubérculos, arrugados en el exterior, marrones por fuera y de color naranja en el interior (18). Crece hasta una altura de 60 a 90 cm, sus flores son amarillas y miden 10 a 15 cm de largo agrupadas en densas espigas y carece de frutos. Esta es una especie proveniente de la India, y se cultiva en gran cantidad en las regiones de Asia, Australia y América del Sur, es especialmente utilizada para la preparación de curry debido a su sabor y color (19).

2.2.2. Historia

La cúrcuma se ha utilizado tradicionalmente como colorante, condimentos y como medicina antiinflamatoria tanto en la India como en China. Según la farmacopea ayurvédica de la India y la farmacopea china, se indica como tónico, carminativo estomacal, podría aliviar el dolor, eliminar la estasis sanguínea y estimular la descarga menstrual. Su uso más extendido fue como colorante textil, pues se utilizó para teñir algodón, lana, seda, cuero, papel, entre otros (22,23).

La curcumina fue aislada por primera vez por Vogel y Pelletier en 1815 a partir de los rizomas de *C. longa*. En 1842, Vogel Jr purificó la curcumina por primera vez. Después de varias décadas, en 1910, Melabedzka et al. informaron la estructura de la curcumina como diferuloilmetano, o 1,6-heptadieno-3,5-diona-1,7-bis (4-hidroxi-3-metoxifenil)-(1E, 6E) (19).

A principios del siglo XX, en el libro "Modern Herbal", Maude Grieve habla de la importancia de la cúrcuma y realiza una descripción de la botánica y los constituyentes de la hierba. Sin embargo, la investigación "seria" sobre la cúrcuma comenzó en Alemania a principios de la década de 1920, pero no fue hasta 1926 que los sesquiterpenos, a los que se les atribuyó la actividad terapéutica, fueron aislados en el aceite esencial de cúrcuma (24).

A mediados del siglo XX, los herbolarios occidentales comenzaron a considerar a la cúrcuma para su uso medicinal. En el libro de Rudolph Weiss "Medicina herbaria", publicado en el año 1961, se analiza el uso de la cúrcuma para el sistema digestivo. Durante la década de 1980 pocos herbolarios recomendaban el uso de este rizoma, y cuando lo hicieron fue para usos limitados, como tónico hepático o alteraciones menstruales. No obstante, a principios de la década de 1990, un grupo de destacados herbolarios occidentales, como Murray, Hobbs, Castleman, Mowrey, Duke, Clark, Tierra y Pederson, comenzó a promover el uso de la cúrcuma para varios problemas de salud importantes. Fue en este tiempo que Michael Castleman enunció la frase "Herbolarios occidentales, despierten. La cúrcuma es un sanador" (24).

El rizoma de la cúrcuma fue adoptado como producto medicinal por el Comité de Productos Medicinales Herbales (Committee of Herbal Medicinal Products) el 12 de noviembre de 2009 (25).

2.2.3. Formas de presentación

Existen diferentes preparaciones medicinales de esta planta, desde la administración en forma de una infusión del polvo del rizoma hasta el uso externo de tinturas que utilizan como disolvente etanol al 70%, o extractos secos con etanol al 96%. En la industria alimentaria la resina de la cúrcuma se utiliza como agente saborizante y colorante alimenticio (23).

2.2.4. Composición bioquímica

La Cúrcuma está compuesta aproximadamente de 70% de hidratos de carbono, 13% de humedad, 6% de proteína, 6% de aceites esenciales (felandreno, sabineno, cineol, borneol, zingibereno y sesquiterpenos), 5% de grasa, 3% de minerales (potasio, calcio, fósforo, hierro y sodio), 3–5% de curcuminoides y trazas de vitaminas (B1, B2, C y niacina) (19).

Los principales componentes químicos de esta sustancia son los sesquiterpenos, entre los que destacan los bisabolanos, guaianos, germacranos, caranos, elemanos, espiralactonas, selinanos, santalanos y cariofilanos. Además, entre los principales

sesquiterpenos de bisabolenos se encuentran la Ar-turmerona, α -turmerona y β -turmerona. Otros compuestos importantes, que en de los que se ha reportado actividad biológica son α -atlanton, ar-curcumen, γ -curcumen, curlona, p-cimeno, z-citral, eucaliptol, β -(Z)-farneseno, germacrona, β -sesquifelandreno, α -santaleno, α -zingibereno y l-zingibereno (26).

Asimismo, la curcumina (CUR), la demetoxicurcumina (DMC) y la bisdemetoxicurcumina (BMC) son compuestos polifenólicos bioactivos de la cúrcuma, que se denominan curcuminoides (CCM). El CUR representa el 77%, DMC representa el 17% y el BMC representa el 3–6% de esta especie aproximadamente (19).

2.2.5. Vías de administración

En la mayoría de los estudios, la curcumina se administró por sonda, por vía intraperitoneal e intravenosa, siendo la administración intraperitoneal y por sonda más frecuente en animales que en humanos. Sin embargo, se han investigado otras vías de administración, incluida la administración oral, subcutánea, tópica y nasal (27)

2.2.6. Farmacocinética

A pesar de los múltiples beneficios de la cúrcuma, la eficacia de este componente se ve afectada por su perfil farmacocinético, su baja biodisponibilidad y su corta vida media en el tracto gastrointestinal. Esta biodisponibilidad reducida es consecuencia de varios factores, incluidas las bajas concentraciones séricas libres, la distribución tisular limitada, la vida media corta y el metabolismo y eliminación aparentemente rápidos (27)

La mayor parte de la curcumina se metaboliza rápidamente mediante glucuronidación y sulfatación, en el hígado y el intestino. Su principal vía de eliminación son las heces, y la excreción urinaria de curcumina o de sus metabolitos es muy baja, independientemente de la dosis oral. Además, puede existir la excreción biliar de curcumina después de la administración intravenosa o intraperitoneal (27).

2.2.7. Bioactividad

Esta raíz ha atraído mucha atención en las últimas décadas debido a la variedad de propiedades benéficas para la salud que presenta, gracias a que actúa como agente antioxidante natural, antiinflamatorio, antidiabético, anticancerígeno y antienviejecimiento que está respaldado por varios estudios y ensayos clínicos (23).

La cúrcuma tiene la capacidad de actuar en múltiples objetivos biológicos y se ha demostrado que posee actividad contra diversas enfermedades, como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades neurológicas y autoinmunes. Este componente puede modular varios blancos terapéuticos incluidos factores de transcripción, factores de crecimiento, mediadores inflamatorios, citoquinas, proteínas del ciclo celular, enzimas, proteínas quinasas y apoptóticas, y vías celulares (19).

2.2.7.1. Propiedades Antioxidantes

La cúrcuma funciona como antioxidante bioquímico, y también mejora las defensas antioxidantes celulares. Uno de sus compuestos, la curcumina, posee un gran potencial para reducir el daño celular relacionado con la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), debido a que esta muestra una poderosa actividad antioxidante donadora de hidrógeno gracias a la presencia de grupos fenólicos en su estructura química. Además, la curcumina estabiliza el factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide-2 (Nrf2) y mejora la expresión de la hemooxigenasa-1 (HO-1). Asimismo, activa la vía Nrf2, que tiene un papel fundamental en la activación de las enzimas antioxidantes, tales como la tiorredoxina reductasa, Hsp70, la hemooxigenasa y las sirtuinas (28).

Por otro lado, numerosas investigaciones han mostrado que la curcumina previene la peroxidación de lípidos y aumenta las actividades antioxidantes, incluida la glutatión-s-transferasa (GST), glutatión (GSH), superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GPx) en un tipo diferente de cánceres varios órganos (28).

De esta forma, se han descrito múltiples efectos antioxidantes de la curcumina en varias Dianas moleculares que están conectadas con diferentes funciones metabólicas, y algunos

experimentos clínicos con curcumina en pacientes han demostrado estos poderosos efectos (28).

2.2.7.2. Propiedades Antiinflamatorias

Los productos antiinflamatorios naturales se han convertido en compuestos de gran interés en los últimos años debido a sus propiedades multipotenciales que los convierten en candidatos prometedores para la prevención y tratamiento de las enfermedades inflamatorias. La Cúrcuma es uno de estos agentes que se usa tradicionalmente como una hierba para tratar diversos trastornos inflamatorios, y su efecto antiinflamatorio se debe principalmente a tres propiedades; la cúrcuma disminuye la producción de inflamación inducida por histamina, aumenta y prolonga la acción de la hormona suprarrenal antiinflamatoria natural del cuerpo, el cortisol, y mejora la circulación y elimina las toxinas de las pequeñas articulaciones donde los desechos celulares y los compuestos inflamatorios quedan atrapados (29).

Por su parte, en estudios realizados en animales, la curcumina mostró efecto como un agente antiinflamatorio eficaz al inhibir la actividad del factor de transcripción nuclear (NF) transcrito kappa β , la producción de prostaglandina E2 (PGE2) y la expresión de COX-2. Además, en estudios clínicos, se evidenció que este componente químico contribuye con la reducción de marcadores histopatológicos renales de inflamación, fibrosis y apoptosis, albúmina urinaria, IL-1 β , IL-6 y TNF- α , cistatina C y adiponectina (29).

Por otro lado, dado que el estrés oxidativo desencadena la inflamación crónica, es evidente que existe una estrecha relación entre los compuestos antioxidantes y su potencial antiinflamatorio (27).

2.2.7.3. Propiedades Neuroprotectoras

Según estudios, la curcumina se ha ocupado como agente terapéutico potencial para diversos trastornos neurológicos, como la demencia, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple y la enfermedad de Huntington, debido a sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antiagregantes de proteínas (27).

Se ha demostrado que los efectos neuroprotectores de este compuesto natural se dan gracias a mecanismos que bloquean la producción de citoquinas inflamatorias y prostaglandinas en astrocitos y microglía activados; y disminuyen la producción de TNF α , IL-1 β , proteína inflamatoria de macrófagos (MIP-1 β), proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1) e IL-8 en células microgliales y astrocitos (27).

Como se conoce, la enfermedad de Alzheimer está relacionada con el depósito de placas de péptidos β -amiloide que se da como consecuencia de la microgliosis, la astrocitosis y la existencia de sustancias proinflamatorias en el cerebro. En este contexto, la curcumina reduce los síntomas de la enfermedad de Alzheimer mediante mecanismos como; la inhibición de la producción del péptido alterando el tráfico de la proteína precursora de amiloide; la unión a los péptidos A β y la influencia en su agregación; la atenuación de la hiperfosforilación de la proteína tau y potenciación de su aclaramiento; la reducción de la toxicidad inducida por A β a través de la inhibición de la fosforilación de JNK-3; la reducción de los niveles de colesterol; la regulación positiva de la expresión de OH-1 que proporciona protección a la barrera hematoencefálica; la inhibición de la acetilcolinesterasa; la señalización celular mediante la activación de vías WNT; y la reducción de la inflamación y el daño oxidativo (27).

Asimismo, en la Esclerosis Múltiple, una enfermedad inflamatoria autoinmune que se caracteriza por presentar lesiones desmielinizantes, la curcumina también ha mostrado efectos neuroprotectores a través de diversos mecanismos antioxidantes, antiinflamatorios y antiproliferativos (27).

2.2.7.4. Propiedades Hepatoprotectoras

Numerosas sustancias, como el alcohol, las drogas, los parásitos y los componentes de la dieta, entre otros, pueden desencadenar lesiones hepáticas como la fibrosis hepática, la esteatohepatitis no alcohólica, la enfermedad hepática no alcohólica e incluso la cirrosis. Estudios han demostrado que la curcumina, componente de la *Cúrcuma Longa*, posee efectos hepatoprotectores gracias a diversos mecanismos (27).

En estudios realizados en animales se demostró que la curcumina puede ser un agente prometedor para prevenir el trastorno hepático relacionado con el estrés oxidativo, al

disminuir los niveles de ALT, AST y fosfatasa alcalina, aumentar la enzima citosólica de hígado glutathion S-transferasa (GST), GR, GPx, la enzima superóxido dismutasa (SOD) y CAT; y reducir el óxido nítrico e inhibir la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) (27).

Además, en animales que presentaban hepatotoxicidad, la curcumina atenuó los efectos mediante la inhibición de $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, MAPK y la quinasa 1 reguladora de la señal de apoptosis (ASK1) en los tejidos hepáticos. Asimismo, en la esteatohepatitis no alcohólica encontraron que el tratamiento con curcumina disminuye el estrés oxidativo, la inflamación y la lipogénesis. También se ha demostrado que la curcumina puede atenuar la fibrosis hepática y la cirrosis (27).

2.2.7.5. Propiedades Cardioprotectoras

Las enfermedades cardíacas constituyen las principales causas de muerte alrededor de todo el mundo; favorablemente, además de las múltiples propiedades que posee la Cúrcuma, estudios han demostrado que la curcumina es eficaz para proteger contra las enfermedades cardiovasculares (27).

Sus efectos protectores se dan principalmente sobre la aterosclerosis, la hipertrofia cardíaca, la insuficiencia cardíaca, el aneurisma aórtico, el accidente cerebrovascular, el infarto de miocardio y las complicaciones cardiovasculares de la diabetes. Además, se ha informado que los curcuminoides podrían reducir los niveles de proteína C reactiva, un predictor y un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular. También, ha demostrado disminuir los niveles de triglicéridos, LDL y colesterol total (19).

2.2.8. Uso de la cúrcuma en cáncer

Entre las múltiples propiedades de esta planta, lo que más ha destacado ha sido su potencial anticancerígeno que aún permanece bajo investigación. La cúrcuma representa un fármaco anticancerígeno prometedor para ser utilizado solo o en combinación con otros fármacos en el tratamiento del cáncer. Esta sustancia actúa sobre varias vías de señalización y dianas moleculares involucradas en el desarrollo de varios tipos de cáncer (5).

La capacidad anticancerígena de este tubérculo se debe a sus propiedades inmunomoduladoras. Asimismo, uno de sus componentes, la curcumina suprime la actividad de factores de transcripción involucrados en múltiples vías de señalización celular asociadas con la progresión del cáncer e inflamación; incluida la supervivencia celular, el supresor de tumores, las vías de la caspasa, la proteína quinasa y las vías del receptor de muerte. También este compuesto bloquea la transcripción de genes inflamatorios tienen un papel destacado tanto en el proceso inflamatorio como en la enfermedad oncológica (5).

2.3. Cáncer

Es importante mencionar que según datos de la OMS el cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo y representó casi 10 millones de muertes ocurridas en el 2020 (30).

Normalmente el cuerpo humano tiene la capacidad de eliminar aquellas células senescentes o que presenten alguna anomalía cromosómica, mediante la muerte celular programada o apoptosis. El cáncer inicia cuando este proceso es evadido generando una proliferación descontrolada y sobrepasando los límites normales. Es decir, llega a existir una mayor cantidad de células cancerosas que células sanas, generando un mal funcionamiento del cuerpo humano. Además, pueden llegar a diseminarse e invadir todo el cuerpo; a lo que se denomina metástasis (31).

Esta afección es conocida por ser multifactorial ya que puede iniciar en cualquier tejido u órgano del cuerpo humano y posee la capacidad de diseminarse. Puede ser de rápido desarrollo o de evolución lenta y finalmente puede responder a diferentes tipos de tratamientos como cirugía, quimioterapia, radioterapia entre otros en dependencia de sus características histopatológicas básicas (31–33).

El cáncer puede ser de diferentes tipos y orígenes, a grandes rasgos se lo puede categorizar en cánceres hematológicos y cánceres de tumor sólido. El primero hace alusión a la neoplasia que afecta los componentes sanguíneos, claros ejemplos de este tipo son los casos de leucemia, linfoma y mieloma múltiple. La segunda categoría se refiere a los

tumores que pueden desarrollar en cualquier parte del cuerpo, órgano o tejido, en este caso los más representativos son los carcinomas de seno, próstata, pulmón y colorrectal (30).

2.3.1. Factores de riesgo

Dentro de los principales factores de riesgo reportados se encuentra el consumo de tabaco, el consumo de alcohol, una dieta poco saludable, la inactividad física y varios factores ambientales como la contaminación del aire, la radiación y la exposición a plomo. La mayoría de estos factores predisponen a la obesidad la cual provoca un tejido lesionado crónicamente, con infiltración y remodelación de células inmunitarias que promueven el desarrollo de varios tipos de cáncer (33,34).

Además según una investigación realizada en el 2018 se reportó que 2,2 millones de casos de cáncer son atribuibles a infecciones, principalmente a las causadas por helicobacter pylori, el papiloma humano, la hepatitis B y C y el virus del Epstein Barr (35).

2.3.2. Epidemiología

Según la OMS el cáncer provocó 10 millones de muertes en el 2020, siendo la principal causa de muerte en el mundo. Los cánceres que se reportaron con mayor frecuencia fueron: mama 2261419 casos (11,7%), pulmón 2206771 casos (11,4%), colorrectal 1931590 casos (10%), próstata 1414259 casos (7,3%), estómago 1089103 casos (5,6%), hígado 905677 casos (4,7%) y cérvix 604127 casos (3,1%). Del mismo modo, las causas más comunes de muerte por cáncer en 2020 fueron: pulmón (1,80 millones de muertes), colon y recto (916 000 muertes), hígado (830 000 muertes), estómago (769 000 muertes) y mama (685 000 muertes) (8).

En el Ecuador en el año 2020 se reportaron 29 273 nuevos casos de cáncer, con predisposición para: Mama (12.2%), próstata (11.1%), colorectal (8,5%), estómago (8.4%), tiroides (5.8%), cérvico uterino (5.2%), linfoma no hodgkin (5%) y otros (43,8%) (8).

En cuanto a las causas más frecuentes de cáncer la OMS está constantemente investigando y recolectando datos, gracias a las cuales se llegó a las siguientes conclusiones. La obesidad representó cuatrocientos setenta y ocho mil novecientos

neoplasias en el 2012, de cáncer de mama (23,6%), cérvix (23,3%), colón (17,7%), riñón (13,4%), vejiga (6,7%) y páncreas (5,6%) (36). Las infecciones en el año 2018 fueron la causa de dos millones doscientos mil neoplasias, representando la infección por helicobacter pylori el 36,3%, el del papiloma humano un 31,1%, el virus de la hepatitis B un 16,3 y el virus de la hepatitis C un 7,1% de los casos reportados (37). Otra causa reportada es la exposición a la radiación UV con ciento sesenta y ocho mil neoplasias y el alcoholismo con setecientos cuarenta mil casos en el 2020. El alcoholismo causó principalmente cánceres de esófago (25,6%), colorectal (21,1%), hígado (20,9%), mama (12,3%), y de cavidad oral (10,1%) (38).

Estos datos son alarmantes debido a la gran incidencia del cáncer y además según informes publicados por la OMS se prevé que los casos anuales aumentarán exponencialmente. Para el año 2025 de 14 millones a 19 millones al año, en 2030 a 21,7 millones y en 2035 a 24 millones (39).

2.3.3. Fisiopatología

El cáncer se considera una enfermedad genética ya que a grandes rasgos se considera la unión de errores en la multiplicación celular, daños del ADN por sustancias perjudiciales (humo, tabaco, rayos UV) y herencia de padres a hijos (40).

Como se mencionó anteriormente el cáncer es resultado del desarrollo no controlado de células anormales. Normalmente el cuerpo humano posee células que se dividen y tienen una muerte programada. Sin embargo, la capacidad del cuerpo para eliminar las células dañadas disminuye a medida que las personas envejecen y se acumulan factores genéticos y ambientales. Todo este proceso se denomina carcinogénesis, el cual se da gracias a los oncoiniciadores: protooncogén, gen supresor de tumor y gen de reparación de ADN. Los protooncogenes se convierten en oncogenes y provocan que las células se multipliquen indefinidamente, las mutaciones en los genes supresores de tumores generan una falta de control en la formación celular y la alteración de los genes de reparación de ADN predispone al acumula de ADN dañado (41).

Es importante conocer que el proceso de carcinogénesis necesita del acumulo de 3 a 7 mutaciones para lograr superar la reparación del ADN, la apoptosis y desarrollar la célula tumoral (31).

2.3.4. Clínica

Esta enfermedad tiene una amplia variedad de manifestaciones clínicas en dependencia de la ubicación de la neoplasia, la magnitud de la afección y si se ha producido una metástasis. Existen una gama de signos y síntomas generales que se producen por la afección al sistema inmunitario y la gran cantidad de energía que demanda una célula cancerosa. Es muy importante identificar estos síntomas y realizar un diagnóstico diferencial con otras enfermedades que pueden llegar a provocar la misma clínica (42).

El síntoma más común y representativo es el cansancio extremo o fatiga que no mejora con el descanso. También se encuentra una pérdida de peso de 10 libras o más sin motivo conocido en un periodo de 3 meses aproximadamente. Problemas en el tracto digestivo como anorexia, odinogagia, dolor de estomago, náusea y vómito, estreñimiento o diarrea que no desaparece. La presencia de adenopatías, tumoraciones o crecimientos anormales en la piel. Dolor de nuevo inicio sin motivo conocido, que no cede y empeora con el tiempo. Tos o ronquera que no desaparece, sangrados, hematomas, sangre en la orina, hematemesis o hematoquecia sin causa conocida. Dolores de cabeza súbitos, fiebre, sudores nocturnos y diafores. La mayoría de los signos y síntomas del cáncer se caracterizan por ser de origen desconocido, que empeoran con el tiempo y generan una discapacidad en el paciente (42).

2.3.5. Prevención, nutrición y cáncer

Cada año la incidencia del cáncer está en aumento, por lo que los diferentes centros de salud a nivel mundial se han encaminado en la búsqueda de métodos de prevención primaria y secundaria eficaces. Diversos estudios mencionan que la base primordial para la prevención del cáncer es una educación a la sociedad sobre los factores de riesgo para desarrollar el mismo y la importancia de realizar todas las medidas preventivas de forma continua. El adoptar un estilo de vida saludable, evitar la exposición a agentes cancerígenos y la aplicación de exámenes de cribado de forma periódica son algunos ejemplos de las medidas que ayudarán a una detección y prevención adecuada (43).

Hay que recordar que el cáncer es una enfermedad multicausal que está asociada a los hábitos de vida, los cuales se pueden cambiar para lograr reducir la probabilidad de contraer una neoplasia. Por lo que se recomienda evitar la obesidad, realizar actividad

física, incrementar el consumo de frutas y verduras y limitar el consumo de grasas de origen animal, disminuir el consumo de alcohol, entre otras sustancias psicotrópicas (44).

En los últimos años varios estudios epidemiológicos han demostrado que la dieta influye drásticamente en la incidencia de las diversas neoplasias. Por ejemplo, en aquellas poblaciones que consumen altas cantidades de azúcar, sal, grasa animal y carne roja, se observó un mayor riesgo para el desarrollo de cáncer. En contraste la literatura menciona varios compuestos alimenticios con características anticancerígenas y con dianas epigenéticas en las células cancerosas. De esta manera es importante identificar las cantidades en las que ciertos alimentos se consideran dañinos para nuestro organismo y aquellos que nos traerán grandes beneficios. Lo cual se logrará a través del epigenoma de los nutrientes moleculares en los distintos alimentos que se consumen en el día a día (43,45).

Según las últimas recomendaciones del World Cancer Research Fund se recomienda un consumo máximo de 500g de carne roja por semana. Existen varias investigaciones que evidencian la relación entre el desarrollo de cáncer de estómago, de páncreas y el colorrectal, y el consumo de carne roja y embutidos. Esto sucede debido a que estos alimentos contienen grandes cantidades de hemo, que al degradarse produce irritación y daño de la mucosa del intestino, y estimula las bacterias del tubo digestivo para que produzcan carcinógenos (43).

Se recomienda el consumo de alimentos que contengan cantidades significativas de antioxidantes, ya que estos previenen el daño oxidativo y reducen el riesgo de desarrollar cáncer. El aceite de oliva, las frutas, las verduras y los polifenoles son claros ejemplos de antioxidantes. El estudio EPIC demostró que el consumo de 400 a 800 gramos diarios de frutas y verduras contribuye en la reducción de hasta un tercio del riesgo de desarrollar cáncer de boca, garganta, laringe y esófago, y un cuarto el de estómago y pulmón. Estos alimentos son fuente de carotenoides, ácido fólico, ácido ascórbico, fenoles, flavonoides y fibra, que contiene propiedades anticancerígenas y anti proliferativas. Además según investigaciones realizadas por el Instituto Nacional de Cáncer el ajó es un vegetal con mayor potencial anticancerígeno y se lo debería usar como aditivo alimenticio. Además las verduras crucíferas tienen compuestos isocianatos con efectos antiinflamatorios y altas dosis de fibra que ayuda en la prevención de cáncer gástrico y de colon (43,44).

Los polifenoles son potentes agentes quimiopreventivos, antiinflamatorios, antioxidantes, contrarrestan la división celular incontrolada, inhiben la angiogénesis e intensifican el proceso de apoptosis. Un claro ejemplo es el resveratrol que pertenece a los flavonoides y se encuentra en las uvas rojas, las bayas, los frutos secos y el cacao. El licopeno que se puede encontrar en los tomates es otro antioxidante potente. Su actividad se centra en inducir el proceso de apoptosis e inhibir la proliferación celular, actúa principalmente en la protección contra el cáncer de próstata, pulmón, mama, gastrointestinal y leucemia. Otros alimentos como la quercetina, la soja, los carotenoides, la vitamina E, la vitamina D, omega 3 y la fibra tienen propiedades proapoptóticas y antiproliferativas que contribuyen a una mejor supervivencia (43).

Ciertos alimentos ayudan a disminuir los efectos adversos del tratamiento oncológico. Por ejemplo, el selenio tiene una actividad protectora contra los efectos provocados por la radioterapia en los tejidos de la mucosa de la cabeza, cuello y pelvis y el jengibre tiene propiedades antieméticas (46).

La falta de actividad física está directamente relacionada con el sobrepeso y la obesidad que juegan un papel importante en el desarrollo de cáncer de esófago, endometrio, riñón, colon y de mama, además de estar relacionados con un peor pronóstico en aquellas personas que padecen la enfermedad. Esto se da debido a que la carente actividad física aumenta los niveles de estrógenos, andrógenos, insulina y factores de crecimiento similares a insulina los cuales se relacionan con el desarrollo de tumores. Por el contrario, el realizar de 150 minutos de actividad física moderada o 75 minutos de actividad intensa a la semana ayuda en la prevención del cáncer, ya que provoca la pérdida de tejido adiposo, reduce los niveles de hormonas sexuales y aumenta los niveles de globulina, mejora el peristaltismo intestinal y acelera el tránsito intestinal (43).

Dentro de la prevención primaria también es importante restringir la exposición a ciertas sustancias que son dañinas para nuestra salud. Aquí encontramos al tabaquismo activo y pasivo, el alcoholismo, los campos electromagnéticos y la radiación UV. El cribado masivo de cáncer en personas que tienen antecedentes familiares, que padecen virus del papiloma humano y que presentan factores de riesgo es fundamental para realizar un diagnóstico precoz y oportuno, con mayor posibilidad de supervivencia (43).

2.3.6. Tratamientos disponibles

Para poder definir el tratamiento ideal para cualquier tipo de cáncer es fundamental el diagnóstico temprano, correcto y eficaz, ya que cada tipo de neoplasia tiene un manejo específico dependiente del tipo histológico del tumor, la extensión de la enfermedad y diversos factores personales del paciente. La base del tratamiento se centra en cirugía, radioterapia y/o terapia sistémica (quimioterapia, tratamientos hormonales, terapias biológicas dirigidas) (33).

Quirúrgicamente el objetivo es lograr la extirpación completa del tumor primario en busca de una curación. Sin embargo este puede variar en dependencia del tipo de tumor y la extensión del mismo, ya que la intervención quirúrgica también se puede realizar con el objetivo de realizar un diagnóstico, cuidados paliativos, reconstructora o como apoyo a otros tratamientos mediante la colocación de catéteres venosos percutáneos o peritoneales (47).

La radioterapia usa rayos X (fotones), los cuales tienen efectos citotóxicos sobre las células cancerosas y las destruye. Sin embargo produce efectos secundarios en las células sanas colindantes por lo que no se recomienda usarla en tumores profundos. Ventajosamente se están investigando nuevas formas de utilizar los fotones y disminuir el daño a tejidos anexos, uno de estos es el efecto FLASH que genera disminución de las toxicidades tisulares y mantiene el control local del tumor (48)

Dentro de la terapia sistémica existen diversos estudios que buscan nuevas dianas terapéuticas para generar tratamientos agnósticos histológicos dirigidos por genes, que se individualizan para cada paciente en base a sus biomarcadores. Dentro de la inmunoterapia estos avances contribuyen para el desarrollo de moléculas fabricadas en laboratorio que ayudan al sistema inmune a combatir las neoplasias, las atacan directamente o se dirigen contra las alteraciones genéticas de los oncogenes y de los genes supresores de tumores. Estos tratamientos son los anticuerpos monoclonales, la transferencia celular adoptiva, la terapia genética, el tratamiento con citocinas, las vacunas contra el cáncer, los virus oncolíticos, los inmunoconjugados y el uso de la terapia dirigida. Ejemplos interesantes de estos tratamientos con utilidad clínica son imatinib, un inhibidor de la tirosina quinasa BCR-ABL utilizado en la leucemia mieloide crónica, el virus oncolítico talimogene

laherpaprepvec (modificación del HSV -1) en el melanoma avanzado irresecable y la vacuna basada en células dendríticas contra el cancer de próstata resistente a la castración (49,50).

Sin embargo, la variabilidad de las células madre cancerosas genera resistencia a los agentes quimioterapéuticos y predispone a la recurrencia del cáncer. Por lo que durante los últimos años, se ha implementado el uso de la medicina alternativa y complementaria para combatir el cáncer debido a sus efectos beneficiosos en los pacientes oncológicos. El Centro Nacional de Salud Complementaria e Integrativa de Estados Unidos clasifica a la terapia complementaria en tres grandes grupos. El grupo de productos naturales (suplementos dietéticos, hierbas, minerales, vitaminas y probióticos), el grupo de prácticas de mente y cuerpo (yoga, acupuntura, técnicas de relajación, toque terapéutico, terapias de movimiento, tai chi, qi gong e hipnoterapia) y el grupo de métodos complementarios como la medicina tradicional china, la ayurveda, la naturopatía y la homeopatía (51).

Las terapias complementarias están encaminadas a potenciar los diversos tratamientos médicos occidentales o a disminuir los síntomas provocados por las terapias oncológicas, por la propia enfermedad o por el impacto psicosocial que está le genera al paciente. Por ejemplo la acupuntura y la auriculoterapia generan disminución del estreñimiento posquirúrgico, la hipnosis genera una mejoría en la fatiga, la electroacupuntura y la fitoterapia actúan disminuyendo la anorexia, la ansiedad y la depresión y en el manejo del dolor se utiliza la hipnosis, acupuntura y musicoterapia.. Además la medicina tradicional china mediante el uso de compuestos anticancerígenos como el resveratrol, la curcumina y la berberina ha mostrado grandes beneficios en el aumento de la sensibilidad a la radioterapia, quimioterapia e inmunoterapia (52,53).

Capítulo III

3.1 Objetivo general

- Desarrollar una revisión bibliográfica sobre las propiedades farmacológicas de la cúrcuma como potencial tratamiento de cáncer.

3.2 Objetivos específicos

- Identificar la bibliografía científica sobre las propiedades farmacológicas de la cúrcuma como potencial tratamiento de cáncer.
- Sintetizar la bibliografía científica seleccionada sobre las propiedades farmacológicas de la cúrcuma como potencial tratamiento de cáncer.
- Evaluar la calidad metodológica de la bibliografía científica seleccionada sobre las propiedades farmacológicas de la cúrcuma como potencial tratamiento de cáncer.

Capítulo IV

Diseño metodológico

4.1. Tipo de estudio

Se trata de una revisión bibliográfica de tipo narrativo metodológica en donde, después de realizar la investigación correspondiente, se elaboró una valoración para demostrar nuestra comprensión sobre el tema y emitir un comentario crítico.

4.2. Área de estudio

Esta revisión bibliográfica se realizó en la universidad de Cuenca, la sede de investigación es la ciudad de Cuenca capital de la provincia del Azuay. Santa Ana de los Ríos de Cuenca fue fundada el 12 de abril de 1557 e independizada el 3 de noviembre de 1820. Se encuentra a 2.538 m.s.m en el valle interandino de la Sierra Ecuatoriana y cuenta con una extensión territorial de 8.639 km², la cual se divide en 15 parroquias urbanas y 21 rurales. Posee una población de 810.000 habitantes los cuales viven en esta región montañosa con un sistema hidrográfico importante formado por los ríos: Tomebamba, Yanuncay, Machángara y Tarqui que atraviesan la ciudad de este a oeste. Además, presenta variaciones climáticas continuamente pudiendo encontrar temperaturas entre los 14°C y los 18°C. También se la conoce como “Atenas del Ecuador” y fue declarada por la UNESCO en 1999 como Patrimonio Cultural de la Humanidad (54,55).

La cúrcuma tiene un impacto global y local significativo, se la utiliza en varias industrias a nivel mundial como son la salud, la gastronomía, el comercio internacional y los nuevos avances científicos. Es un nutraceutico que se ha utilizado por varios años en las poblaciones asiáticas tanto para condimentar las comidas como en el campo de la salud. Se la conoce como “la especie dorada”, ya que la medicina ancestral de la India ha aprovechado sus propiedades para el tratamiento y prevención de enfermedades por más de 2500 años. En los últimos años la cúrcuma se ha comercializado mundialmente debido a los grandes beneficios que se han observado. Es importante mencionar que ha generado un gran impacto en la gastronomía y creencias Ecuatorianas, posicionándose como uno de los nuevos remedios caseros que usa la población. Por lo que es

fundamental realizar una revisión exhaustiva de las propiedades de la cúrcuma y cómo puede llegar a afectar a la salud de la comunidad (12).

La revisión se realizó en los idiomas de inglés y español presentes en las bibliotecas virtuales PubMed, Cochrane, Nature, Elsevier, TripDatabase, BVS y Scopus; y se utilizó aquellas que presentaron los mejores resultados (PubMed, Cochrane y BVS). Se descartaron el resto de bases de datos debido a que presentaban una gran cantidad de artículos repetidos.

4.3. Universo y muestra

La búsqueda de información se realizó en las bibliotecas virtuales PubMed, Cochrane y BVS a través de una ecuación de búsqueda diseñada por las autoras y directora. La búsqueda se enfocó en estudios originales publicados en revistas científicas indexadas en los últimos 5 años sobre las propiedades de la cúrcuma en el cáncer; y se seleccionó aquellos que cumplían los criterios de inclusión y exclusión.

Se obtuvieron 1055 artículos mediante la búsqueda avanzada y la implementación de las ecuaciones de búsqueda en las 3 bases de datos antes mencionadas: 493 de Pubmed, 490 de Cochrane y 72 de BVS. Se eliminaron 79 artículos por encontrarse duplicados en las bases de datos, por lo que al final se analizaron 976 artículos. Posteriormente se analizaron individualmente los artículos en base a los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos. Se seleccionaron 107 artículos de los cuales 18 artículos fueron revisiones sistemáticas, 10 realizados en ratones y 43 se presentaron en células; se eliminaron los artículos con las características antes mencionadas y se terminó con 35 artículos a los cuales se les aplicó la escala GRADE (56).

4.4. Criterios de inclusión y exclusión

4.4.1. Criterios de inclusión

- Tipo de publicación: Estudios originales publicados en revistas científicas indexadas.
- Fuentes documentales: PubMed. Cochrane y BVS.
- Período: Diciembre 2017 - Diciembre 2022.

- Idioma de las publicaciones: Inglés y Español.
- Palabras clave utilizadas: Cúrcuma, Extracto de cúrcuma, Cúrcuma longa, Neoplasia, Cáncer, Nutracéuticos, Terapias complementarias.
- El artículo corresponde a un estudio realizado en humanos.
- Artículos originales referidos a las propiedades de la Curcuma en Cáncer.

4.4.2. Criterios de exclusión

- Artículos en otros idiomas.
- Antes del 2017.
- Estudios en animales o células.

4.5. Métodos, técnicas e instrumentos para recolección de datos

4.5.1. Método

Se ejecutó una revisión estructurada de artículos científicos de origen primario publicados en las bases PubMed, Cochrane y BVS.

4.5.2. Técnica

La búsqueda, identificación y selección se realizó mediante el siguiente procedimiento:

4.5.2.1. Identificación de potenciales artículos

Se identificaron los artículos científicos originales (Reporte de caso, Estudio clínico, Ensayo clínico, Ensayo clínico controlado, Ensayo clínico aleatorizado, Ensayo clínico controlado aleatorizado, Ensayo clínico Fase I, II, III y IV, Estudio comparativo, Estudio observacional, Estudios gemelos, Estudio de validación) que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión los cuales se utilizaron como base para contextualizar la aplicación de la cúrcuma en el cáncer. Estos artículos se encuentran publicados en las bases de datos PubMed, Cochrane y BVS. Se consideran estas bases de datos debido a que recopilan gran número y variedad de publicaciones en el área de la salud en diferentes revistas indexadas.

La búsqueda se realizó mediante el empleo de los términos cáncer, cúrcuma, turmeric and osteoarthritis empleados en la ecuación de búsqueda de cada una de las bases de datos. La búsqueda se desarrolló según las recomendaciones PICO (Patient/problem,

Intervention, Comparison group and Outcome). Se utilizó el gestor bibliográfico “Zotero” para evitar cometer plagio e identificar los artículos duplicados y disminuir el error por parte del autor.

4.5.2.2. Selección de artículos potenciales

Se seleccionaron los artículos científicos potenciales que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión establecidos por las autoras del presente estudio. Posteriormente, las dos autoras de manera independiente realizaron la revisión del resumen (“abstract”) de cada uno de los artículos previamente recopilados. En caso de no encontrar la información requerida para la selección de algún estudio se procedió a realizar la lectura completa del artículo.

Todo el procedimiento de análisis y selección de los artículos se registró en una matriz en Excel. En la cual se registró los artículos identificados, los artículos eliminados y las razones por lo que se produjo la inclusión o la eliminación, lo que le facilitó a la Directora del presente trabajo de investigación la comparación de la información recopilada por ambas revisoras.

4.5.2.3. Extracción de datos de los artículos seleccionados

Nuevamente cada una de las autoras realizaron la extracción de datos de manera individual para asegurar la confiabilidad de los resultados obtenidos. Se empleó una matriz en Excel en la que se incluyó información sobre la base de datos, el tema de cada artículo, el año, idioma y lugar de publicación, los resultados y la calidad metodológica de los mismos. Posterior a la selección de los artículos idóneos se empleó la escala GRADE para evaluar la calidad metodológica.

4.5.2.4. Análisis y presentación de los resultados

Los resultados de este trabajo se presentaron en forma de resúmenes de la información mediante el uso de Microsoft Word los cuales se obtuvieron con una metodología reproducible. Para la interpretación se incluyó una discusión de los resultados presentes en los estudios seleccionados y se analizó su veracidad y aplicabilidad, junto con bases para la elaboración de futuros estudios.

4.5.3. Instrumentos

- Biblioteca virtual
- Los artículos que se encontraron, al igual que los resultados, se asentaron en tablas elaboradas en Microsoft Excel.

4.5.4. Procedimientos

- Autorización: Debido a que este estudio es una revisión bibliográfica de artículos científicos de fuentes primarias, no se requerirá autorización específica de los autores, ya que se realizó una revisión y evaluación de resultados de investigación de acceso público.
- Capacitación: La capacitación acerca de cómo hacer una revisión bibliográfica junto con el uso de las bases de datos y la determinación de los términos MeSH y la ecuación de búsqueda para el desarrollo de esta revisión bibliográfico fué impartida por la Dra. Gabriela Machado Orellana, Directora del presente proyecto de investigación.
- Supervisión: Este proyecto de investigación fue supervisado por la Dra. Gabriela Machado Orellana, Directora de este proyecto de investigación.
- En el desarrollo del protocolo así como en la ejecución del trabajo de titulación, el Grupo Interdisciplinario de Investigación “Pharmacological and Nutritional Sciences (PharmaNut)” brindó apoyo científico a través de su Coordinadora, la Dra. Adriana Orellana.

El presente estudio no requiere especificación de las variables, operacionalización de las variables ni un análisis estadístico.

4.6. Aspectos éticos

Este modelo de revisión bibliográfica narrativa tiene en cuenta los siguientes aspectos principales y necesarios: Validez científica ya que tiene por objetivo producir un conocimiento confiable que pueda brindar oportunidades de solución de problemas a la sociedad y a la comunidad científica, para contribuir a la investigación y bienestar de la población. Se siguió un proceso metodológico de investigación y selección de artículos para asegurar que los datos y los resultados sean confiables, mediante la selección de los artículos según los criterios de exclusión e inclusión y la evaluación GRADE para generar

patrones de búsqueda equitativos. Además se mantuvo una proporción favorable de riesgo-beneficio, proponiendo mayores beneficios que riesgos. La posición central de esta investigación narrativa es generar diálogos y procesos racionales en búsqueda de entendimiento y generar bases en la comunidad científica para una mejor toma de decisiones. Por último esta investigación cumplió con los requisitos éticos para ofrecer un grado de seguridad a la comunidad científica, pero no habrá consentimiento informado por falta de sujetos inscritos.

4.7 recursos

4.7.1. Recursos Humanos

Autoras del trabajo de titulación: Doménica Belén González Ruiz y Nathaly Estefania Ponce Barba.

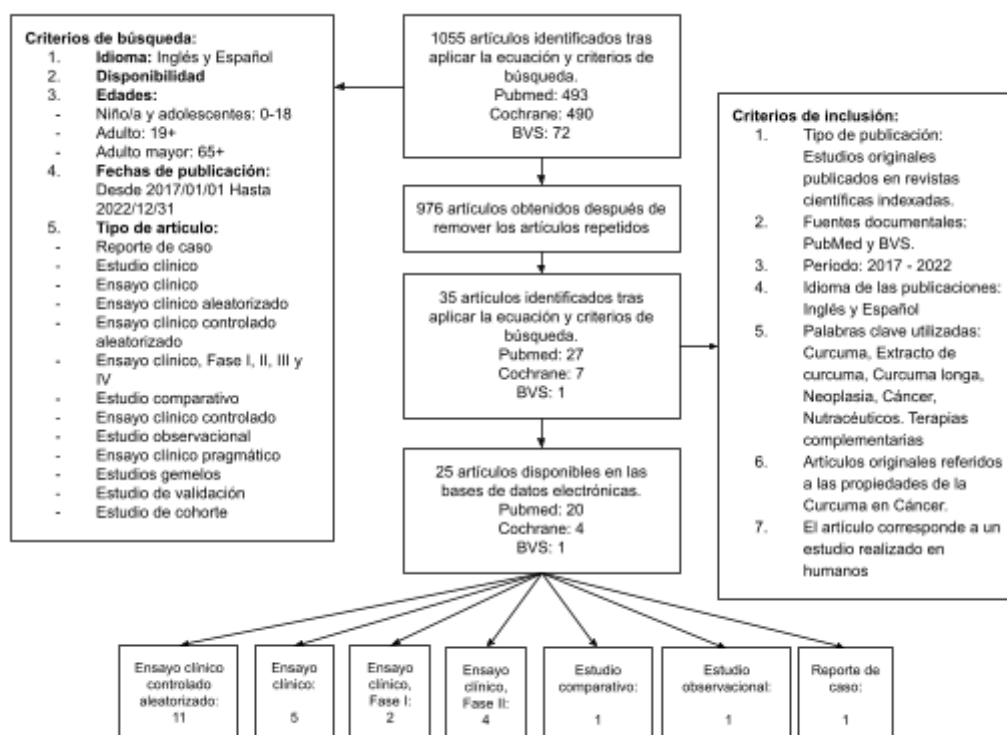
Directora y asesora: Dra. Maria Gabriela Machado Orellana.

Capítulo V

5.1. Resultados

Posterior a la búsqueda avanzada en las bases de datos PubMed, Cochrane y BVS se obtuvieron 1055 artículos: 493 de Pubmed, 490 de Cochrane y 72 de BVS. Se eliminaron 79 artículos por encontrarse duplicados en las bases de datos, por lo que se analizaron 976 artículos. Posteriormente se analizaron individualmente los artículos en base a los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos. Se seleccionaron 107 artículos de los cuales 18 artículos eran revisiones sistemáticas, 10 fueron realizados en ratones y 43 se presentaron en células; se eliminaron los artículos con las características antes mencionadas y se terminó con 35 artículos. Se excluyeron 10 debido a que no se encontraban en las bases de datos electrónicas de la Universidad de Cuenca. Finalmente se aplicó la escala GRADE a 25 artículos (56).

Figura 1: Diagrama de flujo búsqueda y selección de literatura



Elaboración: Autoras

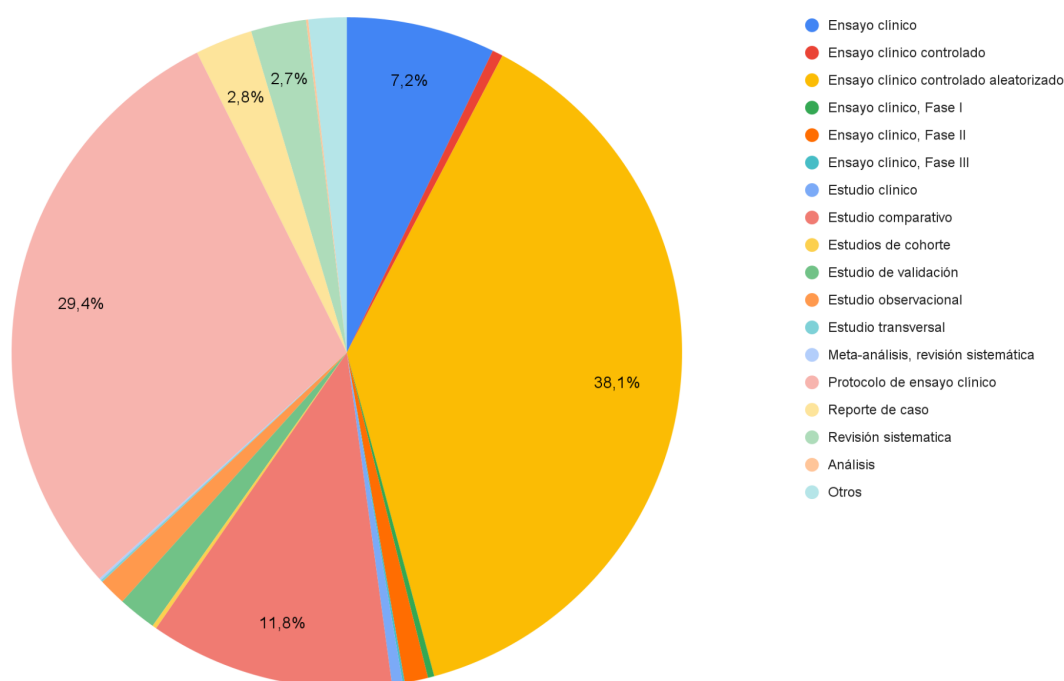
5.2. Clasificación de artículos por tipo de estudio

Tabla 1: Clasificación de artículos por tipo de estudio

TIPO DE ESTUDIO	CANTIDAD	TIPO DE ESTUDIO	CANTIDAD
Ensayo clínico	70	Estudio de validación	18
Ensayo clínico controlado	5	Estudio observacional	13
Ensayo clínico controlado aleatorizado	372	Estudio transversal	1
Ensayo clínico, Fase I	3	Meta-análisis, revisión sistemática	1
Ensayo clínico, Fase II	11	Protocolo de ensayo clínico	287
Ensayo clínico, Fase III	1	Reporte de caso	27
Estudio clínico	5	Revisión sistemática	26
Estudio comparativo	115	Análisis	1
Estudios de cohorte	2	Otros	18

Elaboración: Autoras

Figura 2: Clasificación de artículos por tipo de estudio



Fuente: Matriz resumen de artículos científicos

Elaboración: Autoras

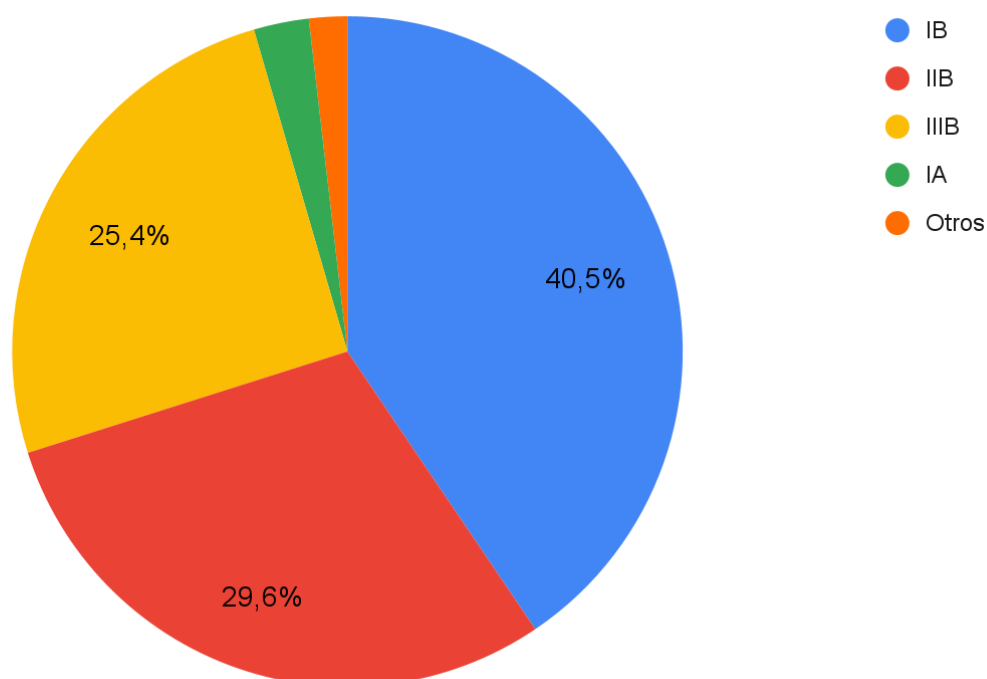
5.3. Clasificación de artículos por nivel de evidencia

Tabla 2: Clasificación de artículos por nivel de evidencia

NIVEL DE EVIDENCIA	CANTIDAD
IB	395
IIB	289
IIIB	248
IA	26
Otros	18

Elaboración: Autoras

Figura 3: Clasificación de artículos por nivel de evidencia



Fuente: Matriz resumen de artículos científicos

Elaboración: Autoras

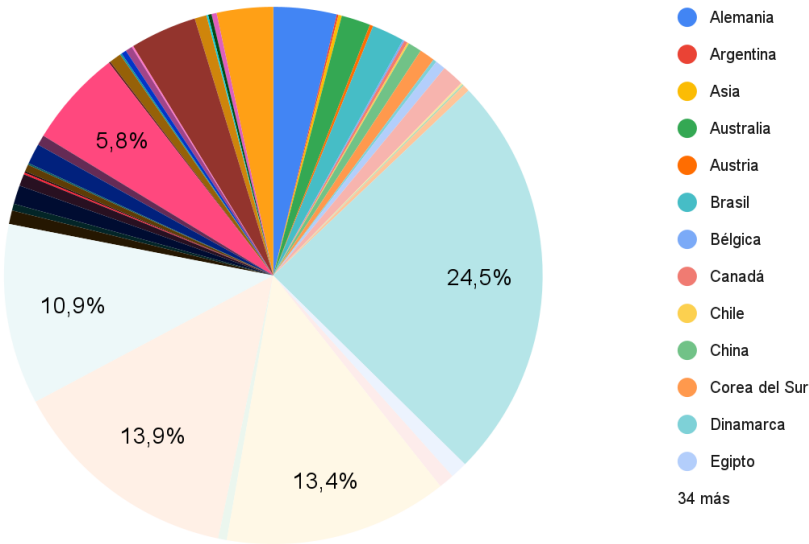
5.4. Clasificación de artículos por países

Tabla 3: Clasificación de artículos por países

País	Cantidad	País	Cantidad	País	Cantidad	País	Cantidad	País	Cantidad
Alemania	37	Corea del Sur	9	India	131	Malasia	1	Rumania	3
Argentina	1	Dinamarca	2	Indonesia	5	México	4	Singapur	4
Asia	2	Egipto	6	Inglaterra	136	Nigeria	1	Slovenia	1
Australia	17	Emiratos Árabes Unidos	13	Irán	106	Nueva Zelanda	12	Suiza	39
Austria	2	Escocia	1	Irlanda	8	Pakistán	6	Tailandia	7
Brasil	19	Eslovenia	1	Israel	4	Países Bajos	57	Taiwan	1
Bélgica	1	España	4	Italia	11	Perú	1	Tokio	2
Canadá	2	Estados Unidos	239	Japón	7	Polonia	7	Turquía	3
Chile	1	Francia	10	Londres	1	Reino Unido	1	Otros	33
China	8	Grecia	9						

Elaboración: Autoras

Figura 4: Clasificación de artículos por países



Fuente: Matriz resumen de artículos científicos

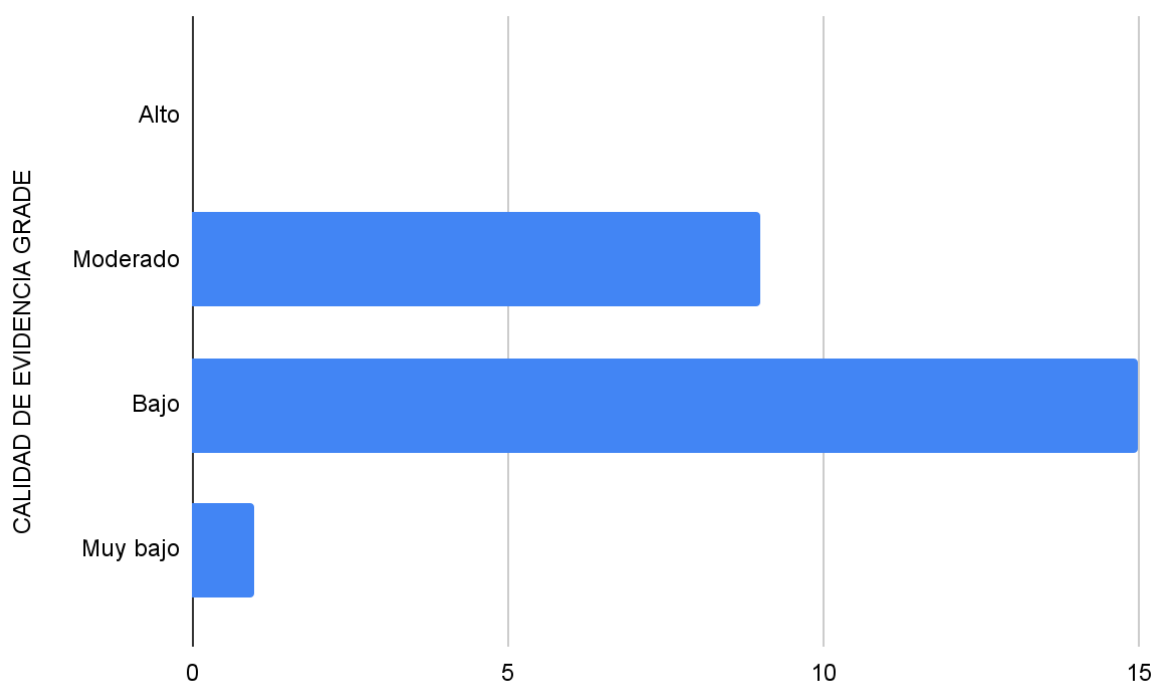
Elaboración: Autoras

5.5. Calidad metodológica de la evidencia obtenida

El modelo de graduación de la calidad de la evidencia “Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation” (GRADE), es un sistema de jerarquización que inicialmente asigna una clasificación de alta o baja calidad a la evidencia, dependiendo de si proviene de estudios experimentales u observacionales; para luego, mediante una serie de consideraciones acerca de las limitaciones y fortalezas de las investigaciones, categorizar a la evidencia como alta, moderada, baja o muy baja (56).

En la presente revisión, el 37,5% de los ensayos clínicos aleatorizados presentaron una calidad de evidencia moderada, mientras que el 62,5% restantes mostraron un nivel de evidencia bajo. Por su parte, el 100% de los reportes de caso, que corresponde a un único estudio presentó una calidad muy baja de evidencia.

Figura 5: Calidad de evidencia GRADE de la evidencia obtenida



Fuente: Matriz de la evaluación de la calidad de la evidencia (GRADE)

Elaboración: Autoras

Tabla 4a. Matriz resumen de artículos científicos seleccionados: datos informativos

No.	Autor (es)	Título	Base bibliográfica	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	País de publicación
3	Howells et al	Curcumin Combined with FOLFOX Chemotherapy Is Safe and Tolerable in Patients with Metastatic Colorectal Cancer in a Randomized Phase IIa Trial	PubMed	Ensayo clínico, Fase II	IIB	Estados Unidos
4	Shah et al	Effectiveness of curcumin mouthwash on radiation-induced oral mucositis among head and neck cancer patients: A triple-blind, pilot randomized controlled trial	PubMed	Ensayo clínico controlado aleatorizado	IB	India
11	Javad en al	Effects of nanomicelle curcumin capsules on prevention and treatment of oral mucositis in patients under chemotherapy with or without head and neck radiotherapy: a randomized clinical trial	PubMed	Estudio comparativo	IIB	Inglaterra
18	Ávila et al	Disposition of Dietary Polyphenols in Breast Cancer Patients' Tumors, and Their Associated Anticancer Activity: The Particular Case of Curcumin	PubMed	Ensayo clínico controlado aleatorizado	IB	Alemania
60	Jeon et al	Long-term Survival, Tolerability, and Safety of First-Line Bevacizumab and FOLFIRI in Combination With Ginsenoside-Modified Nanostructured Lipid Carrier Containing Curcumin in Patients With Unresectable Metastatic Colorectal Cancer	PubMed	Estudio observacional	IIB	Estados Unidos
86	Martínez et al	A combination of hydroxytyrosol, omega-3 fatty acids and curcumin improves pain and inflammation among early stage breast cancer patients receiving adjuvant hormonal therapy: results of a pilot study	PubMed	Ensayo clínico	IIB	España

89	Greil et al	A phase 1 dose-escalation study on the safety, tolerability and activity of liposomal curcumin (Lipocurc TM) in patients with locally advanced or metastatic cancer	PubMed	Ensayo clínico, Fase I	IIB	Australia
107	Chaiworramukul et al	A Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Phase IIa Study: Evaluating the Effect of Curcumin for Treatment of Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome in Solid Cancer Patients	PubMed	Ensayo clínico controlado aleatorizado	IB	Tailandia
114	Pastorelli et al	Phytosome complex of curcumin as complementary therapy of advanced pancreatic cancer improves safety and efficacy of gemcitabine: Results of a prospective phase II trial	PubMed	Ensayo clínico controlado aleatorizado	IB	Estados Unidos
130	Gbolahan et al	A phase I evaluation of the effect of curcumin on dose-limiting toxicity and pharmacokinetics of irinotecan in participants with solid tumors	PubMed	Ensayo clínico, Fase I	IIB	Estados Unidos
181	Basak et al	A randomized, phase 1, placebo-controlled trial of APG-157 in oral cancer demonstrates systemic absorption and an inhibitory effect on cytokines and tumor-associated microbes	PubMed	Ensayo clínico	IIB	Estados Unidos
203	Passildas et al	Multicenter randomized phase II study comparing docetaxel plus curcumin versus docetaxel plus placebo in first-line treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer	PubMed	Ensayo clínico, Fase II	IIB	Estados Unidos
209	Mulyana et al	Analysis of Curcumin as a Radiosensitizer in Cancer Therapy with Serum Survivin Examination: Randomised Control Trial	PubMed	Ensayo clínico controlado aleatorizado	IB	Indonesia
243	Ryan et al	Utility of topical agents for radiation dermatitis and pain: a randomized clinical trial	PubMed	Ensayo clínico controlado aleatorizado	IB	Estados Unidos
298	Delavarian et	Oral administration of nanomicelle curcumin in	PubMed	Ensayo clínico controlado	IB	Estados Unidos

	al	the prevention of radiotherapy-induced mucositis in head and neck cancers		aleatorizado		
302	Hyo Choi et al	A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the role of curcumin in prostate cancer patients with intermittent androgen deprivation	PubMed	Ensayo clínico controlado aleatorizado	IB	Estados Unidos
337	Zhu et al	Reducing postsurgical exudate in breast cancer patients by using San Huang decoction to ameliorate inflammatory status: a prospective clinical trial	PubMed	Ensayo clínico	IIB	Suiza
370	Zaidi et al	Long-term stabilization of myeloma with curcumin	PubMed	Reporte de caso	IIB	Inglaterra
371	De Jaeghere et al	Pembrolizumab, radiotherapy, and an immunomodulatory five-drug cocktail in pretreated patients with persistent, recurrent, or metastatic cervical or endometrial carcinoma: Results of the phase II PRIMMO study	PubMed	Ensayo clínico, Fase II	IIB	Estados Unidos
409	Saadipur et al	Randomized, double-blind, placebo-controlled phase II trial of nanocurcumin in prostate cancer patients undergoing radiotherapy	PubMed	Ensayo clínico, Fase II	IIB	Estados Unidos
511		Effects of a polyherbal formulation on the quality of life and survival of patients with common upper gastrointestinal cancers: a randomized placebo-controlled trial	Cochrane	Ensayo clínico controlado aleatorizado	IB	Irán
665		Oral curcumin for radiation dermatitis: a URCC NCORP study of 686 breast cancer patients	Cochrane	Ensayo clínico controlado aleatorizado	IB	Estados Unidos
693		Role of turmeric extract in minimizing mucositis in patients receiving radiotherapy for head and neck squamous cell cancer: a randomized, placebo-controlled trial	Cochrane	Ensayo clínico controlado aleatorizado	IB	Inglaterra

756	Wolf et al	Oral Curcumin for Radiation Dermatitis	Cochrane	Ensayo clínico controlado aleatorizado	IB	Estados Unidos
871	Van Die et al	A Placebo-Controlled Double-Blinded Randomized Pilot Study of Combination Phytotherapy in Biochemically Recurrent Prostate Cancer	Cochrane	Ensayo clínico	IIB	Estados Unidos
974	Armenio et al	Curcuma longa (Turmeric) for Prevention of Capecitabine-Induced Hand-Foot Syndrome: A Pilot Study.	BVS	Ensayo clínico	IIB	Inglaterra

Elaboración: Autoras

Tabla 4b. Matriz resumen de artículos científicos seleccionados: métodos, participantes, objetivos y resultados

N°	Participantes	Objetivos del estudio	Resultados del estudio	Medida de los resultados
3	28, mayores de 18 años, con diagnóstico histológico de cáncer colorrectal metastásico en espera de quimioterapia de primera línea.	Evaluar la seguridad, la eficacia, la calidad de vida, la neurotoxicidad, los curcuminoides y el ligando de quimiocina 1 con motivo CXC (CXCL1) en pacientes que recibieron quimioterapia con FOLFOX en comparación con CUFOX (+2 g de curcumina oral/día).	Combinar la quimioterapia FOLFOX con Curcumina representa un tratamiento seguro, tolerable y que puede brindar potenciales beneficios.	Análisis cuantitativo de las concentraciones de curcuminoides y de CXCL1 en plasma. Se llevaron a cabo informes de eventos adversos en tiempo real para registrar el número y la gravedad de los eventos. La tasa de respuesta se midió utilizando RECIST y la supervivencia global se midió en meses.

4	Se reclutaron 74 pacientes con cáncer de cabeza y cuello programados para recibir radioterapia.	Comparar la eficacia y la seguridad de la curcumina al 0,1 % y el enjuague bucal de bencidamina al 0,15 % en la Mucositis Oral Inducida por Radiación.	El riesgo instantáneo de aparición de Mucositis Oral Inducida por Radiación fue un 50% menor en el grupo que recibió curcumina. Además, su inicio se retrasó por 2 semanas. Los dos enjuagues previnieron de igual forma la aparición de Mucositis Oral Grave.	Los datos se recopilaron mediante un formulario estructurado que incluía la evaluación de la RIOM según los criterios de la OMS. Para la evaluación de la mucositis oral se utilizaron espejos bucales dentales, bandejas para riñones, bandejas para casetes y linternas.
11	50 pacientes que recibieron quimioterapia con o sin radioterapia de cabeza y cuello.	Investigar la acción de la curcumina nanomicelle en la quimioterapia relacionada con la Mucositis Oral causada por radioterapia.	La gravedad de la Mucositis Ora y el grado de dolor disminuyeron en el grupo de estudio. En los pacientes que recibieron sólo quimioterapia la gravedad de la Mucositis Oral fue significativamente mayor en el grupo control en todas las semanas.	Se utilizó la escala de mucositis de la OMS para evaluar la gravedad de la Mucositis Oral. Las puntuaciones de dolor se registraron utilizando la escala de calificación numérica de 10 puntos.
18	Se reclutaron 39 pacientes mayores de 18 años con cáncer de mama recién confirmado por biopsia, cirugía programada al menos 3 días después del reclutamiento, sin tratamiento neoadyuvante.	Identificar el perfil metabólico de lignanos, isoflavonas y curcuminoides en tejidos mamarios de pacientes con cáncer de mama.	En el caso de la curcumina, se encontró niveles más altos de aglicona en los tejidos que en el plasma. La mezcla con curcuminoides redujo significativamente la viabilidad celular en ambas líneas celulares de cáncer de mama, y aumentó el número de células apoptóticas tempranas en la línea celular MCF-7, y las células apoptóticas tardías en ambas líneas celulares.	Cuantificación de polifenoles y metilxantinas de la dieta en tejidos mamarios normales y malignos de pacientes con cáncer de mama mediante cromatografía líquida de ultra alta resolución acoplada a espectrometría de masas de tiempo de vuelo cuadripolar. La actividad anticancerígena se probó en células MCF-7 y MDA-MB-231 BC.

60	44 pacientes con cáncer colorrectal con metástasis irresecables.	Identificar las tasas de supervivencia a largo plazo, la tolerabilidad y la seguridad en sujetos con cáncer colorrectal que posterior a bevacizumab/FOLFIRI presentan metástasis irresecables y se lo combina con un transportador lipídico nanoestructurado modificado con ginsenósido que contiene curcumina (G-NLC).	La supervivencia global media fue de 30,7 meses y la supervivencia libre de progresión fue de 12,8 meses. Ningún paciente mostró una respuesta completa; sin embargo, 9 de ellos tuvieron una respuesta parcial. Los eventos adversos de grado 3 o superior que más se presentaron fueron neutropenia, náuseas y vómitos.	La mediana de supervivencia libre es el tiempo desde el tratamiento inicial hasta la progresión de la enfermedad o la muerte. La supervivencia general es el tiempo desde el tratamiento inicial con quimioterapia de primera línea y suplementos de curcumina hasta la muerte. La respuesta tumoral se determinó utilizando los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) versión 1.1.
86	45 pacientes, mujeres posmenopáusicas, con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama.	Evaluar si el polifenol hidroxitirosol derivado del olivo combinado con ácidos grasos omega-3 y curcumina reduciría la PCR y los síntomas musculoesqueléticos en pacientes con cáncer de mama que reciben terapias hormonales adyuvantes.	Los niveles de PCR se redujeron durante la terapia y permanecieron disminuidos por un mes adicional sin terapia. Las puntuaciones de dolor también se redujeron durante el tiempo de la intervención. No se presentaron eventos adversos significativos.	La PCR se midió usando el ensayo estándar de alta sensibilidad en cada institución. Para evaluar el impacto de EPA/DHA/hidroxitirosol/curcumina sobre el dolor, se utilizó el Brief Pain Intensity Score (BPI-SF).
89	32 pacientes masculinos y femeninos ≥ 18 años con un diagnóstico confirmado histológicamente o citológicamente de cáncer metastásico o localmente avanzado.	Investigar la seguridad y tolerabilidad de dosis crecientes de curcumina liposomal en pacientes con cáncer metastásico. Las investigaciones de la actividad antitumoral y de la farmacocinética de la curcumina fueron objetivos secundarios.	26 pacientes no presentaron toxicidad. Además, 6 pacientes con una dosis de 300 mg/m ² presentó hemólisis y disminuciones en los niveles de hemoglobina. Se observaron concentraciones plasmáticas estables de curcumina, seguidas de una rápida disminución a niveles indetectables luego de la infusión. No se observó actividad antitumoral según RECIST V1.1.	Las evaluaciones de seguridad consistieron en el seguimiento y registro de todos los eventos adversos (AE) y eventos adversos graves (SAE), el seguimiento regular de los hemogramas y la química sanguínea, y exámenes físicos regulares y mediciones de signos vitales. Las concentraciones plasmáticas de curcumina libre y THC en plasma se determinaron mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas.

107	Pacientes mayores de 18 años de edad con neoplasia maligna sólida localmente avanzada.	Investigar el efecto de la curcumina en la prevención del síndrome de anorexia-caquexia por cáncer (CACS) a través del mecanismo de inhibición en la vía de la señal NF-kB.	Todos los parámetros de composición corporal evaluados no presentaron diferencias estadísticamente significativas. Particularmente, los pacientes que recibieron curcumina tuvieron una menor reducción de la fuerza muscular de agarre manual en las dos manos y de tasa metabólica basal.	La medida de resultado para el criterio principal de valoración fue la mejora de la composición del tejido corporal, y los criterios de valoración secundarios fueron el peso corporal y el índice de masa corporal, el fortalecimiento de los músculos de prensión manual y la seguridad.
114	52 pacientes consecutivos se inscribieron en la Unidad de Tumores Raros del Instituto de Oncología de Veneto, Padua, Italia.	Determinar la seguridad y la eficacia de la curcumina como terapia complementaria de la gemcitabina en el cáncer de páncreas.	Se encontró una tasa de control de la enfermedad del 61,4%. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 8,4 meses, mientras que la supervivencia global fue de 10,2 meses. Se reportó toxicidad de grado 3 y 4, siendo neutropenia y anemia los principales efectos adversos. No se reportaron cambios significativos en la calidad de vida durante el tratamiento.	Los niveles de PCR se midieron por método inmunturbidimétrico. Los niveles séricos de los marcadores tumorales se midieron mediante pruebas de laboratorio. La toxicidad se evaluó de acuerdo con los Criterios comunes de toxicidad para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer versión 4.0.
130	28 pacientes con tumores sólidos histológicamente probados refractarios a la quimioterapia.	Determinar la seguridad de la administración simultánea de curcumina e irinotecán.	La terapia combinada de Irinotecán con Curcumina Fosfatidilcolina fue bien tolerada. La dosis máxima administrada fue de 4 gramos, y se definió a la misma como la dosis recomendada. No se observó un aumento en la incidencia de toxicidad asociada con el Irinotecán. La tasa de respuesta objetiva fue de 3/19, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 4 meses, y la supervivencia	La toxicidad fue evaluada por los Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional del Cáncer, versión 4.0. La respuesta tumoral se definió según los Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos 1.1. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para estimar las funciones de tiempo hasta el evento de supervivencia general (SG) y supervivencia libre de progresión (PFS).

			general fue de 8,4 meses.	
181	Un total de 13 sujetos normales y 12 sujetos con cáncer oral participaron en el estudio.	Determinar la farmacocinética y la seguridad de la pastilla APG-157, fármaco botánico que contiene todos los principales polifenoles que se encuentran naturalmente en Cúrcuma longa, administrada por vía oral cuando la usan sujetos normales y pacientes con cáncer.	Se identificaron concentraciones elevadas de curcumina y análogos en la sangre alcanzando su máxima concentración a las 3 horas. También se observó una disminución de las moléculas inflamatorias IL-1 β , IL-6 e IL-8 en la saliva. Además, se encontró que el tratamiento redujo las especies de Bacteroides de la microbiota oral.	Las concentraciones de curcumina hexa deuterada en las muestras de suero y tejido se evaluaron con un método combinado de cromatografía. Para determinar la composición de la comunidad microbiana oral se analizaron utilizando la secuencia de ARNr 16S. Para la evaluación de la toxicidad se realizaron ECG, pruebas de función renal y de función hepática.
203	50 pacientes, hombres (>18 años), con adenocarcinoma de cáncer de próstata confirmado histológicamente, resistencia a la castración documentada y en etapa metastásica.	Determinar si la asociación de curcumina con docetaxel podría mejorar el pronóstico entre los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.	No se evidenció una diferencia significativa para la supervivencia libre de progresión entre los grupos de placebo y curcumina. Asimismo, no se mostró una diferencia para los objetivos secundarios de tasa de respuesta del PSA, supervivencia global y calidad de vida.	La progresión se definió como un aumento del nivel de PSA dos veces consecutivas con un intervalo mínimo de 2 semanas y/o un aumento en la lesión diana de al menos el 20% o la aparición de 1 o varias nuevas lesiones según los criterios RECIST.
209	Se reclutaron 40 pacientes, mujeres con carcinoma de cuello uterino en estadio IIB-IIIB que se sometieron a cirugía.	Identificar las propiedades radiosensibilizantes de la cúrcuma en pacientes con cáncer de cuello uterino.	El 75% de los pacientes a los que se les administró cúrcuma mostraron niveles reducidos de survivina, y 25% mostraron niveles elevados de survivina.	Para evaluar los niveles de Survivina se recolectaron muestras de sangre y se centrifugó a 2.000 rpm durante 15 min para obtener el suero. Luego, el suero resultante se agregó a microtubos, se almacenó en hieleras y se envió de inmediato al Laboratorio Prodia para el examen de Survivina utilizando Quantikine ELISA Human Survivin.

243	191 pacientes, mujeres mayores de 18 años, con diagnóstico de cáncer de mama no inflamatorio unilateral o carcinoma in situ.	Examinar la eficacia del gel de curcumina para reducir la gravedad de la dermatitis por radiación y el dolor en pacientes con cáncer de mama durante la radioterapia en comparación con el placebo.	Las puntuaciones medias de gravedad de la dermatitis por radiación no presentaron diferencia significativa. Además, una mayor separación del campo mamario se relaciona positivamente con mayor gravedad y estos presentaron puntuaciones menores en comparación con aquellos que recibieron HPR Plus™ y Placebo.	Calificación clínica de la piel, usando la escala de Severidad de la Dermatitis por Radiación y los Criterios de Terminología Común-Eventos Adversos del NIH. También incluyeron fotografías digitales y la intensidad del dolor se valoró con una escala de 0 a 10.
298	32 pacientes, mayores de 18 años, con cáncer de cabeza y cuello, sometidos a radioterapia.	Valorar la Mucositis Oral en pacientes con Cáncer de cabeza y cuello que reciben radioterapia y el efecto de la curcumina en forma de nanomicela.	Los pacientes en el grupo control desarrollaron Mucositis Oral en la segunda semana de radioterapia; mientras que, solo el 32% de los pacientes bajo la intervención presentaron la enfermedad, sin efectos secundarios orales o sistémicos obvios.	Se calificó el grado de mucositis oral según la escala de la versión 2 de los Criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTC v.2).
302	97 pacientes con cáncer de próstata que fueron manejados con privación intermitente de andrógenos para el tratamiento.	Evaluar la actividad anticancerígena de la curcumina oral en pacientes con cáncer de próstata.	En el grupo tratado con curcumina se observó una proporción de pacientes con progresión del antígeno prostático específico significativamente menor en comparación con el grupo que recibió placebo. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a las reacciones adversas al fármaco entre los dos grupos.	El criterio principal de valoración fue la duración de la ausencia de tratamiento, definida como el período desde el inicio de la retirada del ADT hasta el reinicio del ADT. Los criterios de valoración adicionales incluyeron la tasa de progresión del PSA y las puntuaciones de la calidad de vida relacionada con la salud (HRQOL) a los 6 meses.

337	Se reclutaron 30 pacientes con cáncer de mama.	Evaluar la efectividad de una de la combinación de hierbas chinas (que contiene Radix astragali, Radix et rhizoma rhei, y Rhizoma curcuma longa), sobre heridas y la respuesta inflamatoria después de la mastectomía.	Se observó una disminución significativa de la cantidad total de líquido de drenaje. Además, presentaron una puntuación más baja de los síntomas, incluyendo los inflamatorios. Finalmente los niveles de marcadores inflamatorios en el líquido de drenaje fueron significativamente más bajos.	Se registró la cantidad de líquido drenado en los días 1, 3 y 7 después de la operación. Las puntuaciones de los síntomas clínicos se basaron en los cuatro diagnósticos de la medicina tradicional china. Se midieron los factores inflamatorios en el líquido de drenaje mediante kits de ELISA.
370	Paciente de 57 años, diagnosticada de gammopatía monoclonal de significado incierto (MGUS) en 2007 luego de un hallazgo incidental de proteína M (18 g/L).	Describir un reporte de caso, de una paciente con Mieloma Múltiple que se mantuvo estable durante 5 años únicamente con la administración de curcumina.	Durante los últimos 5 años la enfermedad se mantuvo estable, con fluctuaciones mínimas de los niveles de paraproteína, recuentos sanguíneos dentro de la normalidad y buena calidad de vida.	Se evaluaron los niveles de paraproteína, el recuento sanguíneo y el nivel de calidad de vida. Se repitieron imágenes óseas en 2014 y se le realizó un análisis citogenético.
371	Se reclutaron 44 pacientes, mujeres mayores de 18 años, con carcinoma de endometrio, carcinoma de cuello uterino o sarcoma uterino.	Evaluar la eficacia del tratamiento combinado de Pembrolizumab con radioterapia, más un cóctel inmunomodulador compuesto por Vitamina D, Lansoprazol Teva, Ciclofosfamida, Aspirina y Curcumina.	La supervivencia libre de progresión fue de 4,1 semanas en el cáncer de cuello uterino y de 3,6 semanas en el cáncer de endometrio. La supervivencia global media fue de 39, 6 semanas en el cáncer de cuello uterino y de 37,4 semanas en el cáncer de endometrio. Además, se encontró una mayor proporción de células T.	La variable principal fue la tasa de respuesta objetiva por irRC (irORR) en la semana 26, definida como la proporción de pacientes que lograron una respuesta completa (irCR) o una respuesta parcial (irPR).

409	64 pacientes con cáncer de próstata fueron asignados al azar	Analizar las propiedades bioquímicas de la nanocurcuma en la prevención de la proctitis inducida por la radioterapia.	No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos con respecto a la proctitis, cistitis inducida por la radiación, la duración de los efectos tóxicos de la radiación, los marcadores hematológicos y la respuesta tumoral	La presencia de cistitis y proctitis se evaluó semanalmente durante el tratamiento mediante los criterios de clasificación CTCAE V.4.03. A su vez, se analizó los resultados de las pruebas de laboratorio, la cistitis y la respuesta al tratamiento según RMN.
511	Se incluyeron 72 pacientes de la clínica oncológica del hospital ENAM-Reza y de la Clínica Oncológica del Hospital Omid. Los cuales padecían de cáncer gástrico o de esófago y que han finalizado la terapia adyuvante.	Evaluar la calidad de vida y la supervivencia de pacientes con cánceres gastrointestinales superiores al administrar un compuesto polihierbal que consiste en Allium sativum, Cúrcuma longa, Panax ginseng y Camellia sinensis.	Se evidenció una mejora significativamente la fatiga, las náuseas, los vómitos, el apetito, estreñimiento, la diarrea, el estado de salud global y todas las escalas de funcionamiento (excepto la cognitiva).	Se implementó el cuestionario de calidad de vida de la organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer. Además se evaluó la supervivencia global de los pacientes mediante el método Kaplan-Meier.
665	686 pacientes femeninas, con cáncer de mama no inflamatorio o carcinoma in situ y con tratamiento con radioterapia sin quimioterapia.	Determinar la efectividad de la curcumina para disminuir la gravedad de la dermatitis por radiación.	La dermatitis por radiación en la región axilar se presentó en el 44,3% de los pacientes que consumieron el placebo y en el 40,4% de los que consumieron curcumina. En el pliegue inflamatorio se presentó en el 44,6% (placebo) y 42,6% (curcumina).	Los pacientes se evaluaron al iniciar el estudio, luego semanalmente hasta la 5ta sesión de RT, al terminar la RT y una semana post-RT. Se recolectó la información mediante la calificación clínica de la piel con imágenes digitales y tres cuestionarios de autoinforme (Escala de gravedad de la dermatitis por radiación, Cuestionario de McGill-forma corta y el cuestionario Skindex)

693	64 pacientes en tratamiento para el cáncer de cabeza y cuello (radioterapia postoperatoria, quimiorradioterapia postoperatoria o quimiorradioterapia concurrente). Además fueron hospitalizados durante el tratamiento.	Investigar la función del extracto de cúrcuma en la disminución de la mucositis en pacientes sometidos a radioterapia por cáncer de cabeza y cuello.	En las primeras 2 semanas de ambos grupos presentaban grados similares de mucositis oral. Desde la tercera semana los pacientes del grupo de cúrcuma mostraron disminución de la incidencia y gravedad de la mucositis. Al final de la cuarta semana se reportó la presencia de mucositis grado 1.	Los pacientes fueron evaluados semanalmente durante el tratamiento y dos meses después del mismo. Se utilizó la escala subjetiva NCI CTCAE y la escala objetiva de mucositis oral de la OMS
871	El estudio se aplicó a 22 hombres con diagnóstico de cáncer de próstata bioquímicamente recurrente y una tasa de aumento moderado del PSA posterior a prostatectomía radical o radioterapia radical.	Evaluar las propiedades bioquímicas de la cúrcuma, resveratrol, té verde y brotes de brócoli en el tiempo de duplicación del PSA.	No se observó un cambio significativo en el tiempo de duplicación del PSA entre los valores recolectados previos al tratamiento (10,2 meses) y posteriores al mismo tanto en el grupo control (10,9 meses) como al que se le administró la cúrcuma (5,5 meses).	Se recolectaron los datos de tres a seis meses previos al estudio de cada paciente de la base de datos del hospital. Además, se realizaron mediciones del PSA, presión arterial, urea, electrolitos, pruebas de función hepática y estradiol. Se aplicó la escala de rendimiento de Karnofsky para medir la calidad de vida.
974	Se incluyeron a 40 pacientes mayores de 18 años sin exposición previa a capecitabina y con diagnóstico de neoplasia maligna gastrointestinal o cáncer de mama.	Valorar la capacidad de prevención de la cúrcuma en el Sd. mano-pie inducido por capecitabina y cómo influye en los parámetros inflamatorios, puntuación de pronóstico de Glasgow, IL-6, TNF y la calidad de vida.	Después del primer ciclo de capecitabina 11 de 40 pacientes desarrollaron Sd. mano-pie (27,5%), 4 pacientes desarrollaron Sd. mano-pie grado 2 (10%) y después del segundo ciclo 10 de 39 pacientes desarrollaron el síndrome. Lo que nos representa una reducción del 50 a 20% de la incidencia de esta afección.	Evaluación de la toxicidad dermatológica, cuestionarios de calidad de vida y muestras de sangre en las cuales se evaluaban los biomarcadores inflamatorios séricos. Además, se complementó la evaluación de la toxicidad dermatológica con la ayuda de fotografías de pies y manos.

Elaboración: Autoras

Tabla 4c. Matriz resumen de artículos científicos seleccionados: evaluación GRADE

CALIDAD DE EVIDENCIA GRADE	CANTIDAD	N° ARTÍCULO
Alto	0	0
Moderado	9	11,114, 181, 203, 243, 298, 302, 665, 693
Bajo	15	3, 4, 18, 60, 86, 89, 107, 130, 209, 337, 371, 409, 511, 871, 974
Muy bajo	1	370

Elaboración: Autoras

Tabla 5: Matriz de la evaluación de la calidad de la evidencia (GRADE)

Artículo No.	Autor (es)	Título	Tipo de estudio	Calidad inicial	Factores que disminuyen la calidad de la evidencia					Factores que aumentan la calidad de la evidencia			Calidad de evidencia grade
					Limitaciones del estudio	Inconsistencia de resultados	Indirectividad de la evidencia	Imprecisión	Sesgos de publicación	Magnitud del efecto	Gradiente Dosis - Respuesta	Efecto de factores confusores	
3	Howells et al	Curcumin Combined with FOLFOX Chemotherapy Is Safe and Tolerable in Patients with Metastatic Colorectal Cancer	Ensayo clínico, Fase II	IIB	Cambio 2 veces de protocolo. Se suspendió un período el estudio por tiempos de reclutamiento prolongados.	No se reporta inconsistencia de resultados	Comparación de resultados en diferentes plazos (FOLFOX 3 ciclos VS CUFOX 12 ciclos)	Tiene un intervalo de confianza amplio (95) y una muestra pequeña (28).	No se reporta sesgo de publicación	28 participantes (Durante el estudio se salió 1 y durante el seguimiento murieron 22)	No hay gradiente dosis respuesta.	No se analizan factores confusores.	Bajo

		in a Randomized Phase IIa Trial											
4	<i>Shah et al</i>	Effectiveness of curcumin mouthwash on radiation-induced oral mucositis among head and neck cancer patients: A triple-blind, pilot randomized controlled trial	Ensayo clínico controlado o aleatorizado	IB	Para el día 42 se perdió el seguimiento de aproximadamente el 75% de los pacientes de cada grupo.	No se reporta inconsistencia de resultados.	En los criterios de inclusión no se consideró edad ni género. En la intervención pueden haber grandes variaciones ya que no es controlada.	Muestra pequeña.	No se reporta sesgo de publicación	Total 74 participantes, 68 completaron un seguimiento, 51 se perdieron para el 6to seguimiento.	No hay gradiente dosis respuesta.	No se analizan factores confusores.	Bajo
11	<i>Javad en al</i>	Effects of nanomicelle curcumin capsules on prevention and treatment of oral mucositis in patients under chemotherapy with or without head and neck radiotherapy: a randomized clinical trial	Estudio comparativo	IIB	No se reportan limitaciones del estudio.	No se reporta inconsistencia de resultados.	Pacientes con diferentes tipos de cáncer y bajo diferentes tratamientos.	Muestra pequeña.	No se pudo acceder a las pruebas de laboratorio de los pacientes que permitan indicar los factores inflamatorios serológicos.	Total 50 participantes.	No hay gradiente dosis respuesta.	No se analizan factores confusores.	Moderado
18	<i>Ávila et al</i>	Disposition of Dietary Polyphenols in Breast Cancer Patients' Tumors, and Their Associated Anticancer Activity: The Particular Case of Curcumin	Ensayo clínico controlado o aleatorizado	IB	Aleatorización: Dos pacientes para el grupo de polifenoles por cada paciente para el grupo control.	Alta variabilidad interindividual en la cuantificación de fenoles y sus metabolitos.	El grupo control no recibió ninguna intervención (no consumieron ningún placebo).	Muestra pequeña.	No se reporta sesgo de publicación.	Total 39 participantes, luego se perdieron 2 del grupo control.	No hay gradiente dosis respuesta.	Diferentes biodisponibilidad, farmacocinética y metabolismo de los diferentes polifenoles.	Bajo

60	<i>Jeon et al</i>	Long-term Survival, Tolerability, and Safety of First-Line Bevacizumab and FOLFIRI in Combination With Ginsenoside-Modified Nanostructured Lipid Carrier Containing Curcumin in Patients With Unresectable Metastatic Colorectal Cancer	Estudio observacional	IIB	Un solo grupo (No grupo control)	No se reporta inconsistencia de resultados.	Los pacientes con mutación K-RAS (18) no recibieron bevacizumab.	Muestra pequeña.	No se evaluó los niveles de curcumina en plasma. Las guías actuales recomiendan el uso de cetuximab en pacientes sin mutación K-RAS, en el tiempo del estudio este fármaco no era cubierto por el seguro.	Total 44 participantes.	No hay gradiente dosis respuesta.	No se analizan factores confusores.	Bajo
86	<i>Martínez et al</i>	A combination of hydroxytyrosol, omega-3 fatty acids and curcumin improves pain and inflammation among early stage breast cancer patients receiving adjuvant hormonal therapy: results of a pilot study	Estudio clínico	IIB	Un solo grupo. 212 firmaron el consentimiento o pero solo 45 completaron el estudio.	No se reporta inconsistencia de resultados.	Utilización de los mismos pacientes como su propio control. No se confirmó el cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes.	Muestra pequeña.	No se reporta sesgo de publicación.	45 pacientes.	No hay gradiente dosis respuesta.	No se analizan factores confusores.	Bajo

89	Greil et al	A phase 1 dose-escalation study on the safety, tolerability and activity of liposomal curcumin (Lipocurc™) in patients with locally advanced or metastatic cancer	Ensayo clínico, Fase I	IIB	Estudio abierto, con pacientes de un solo centro. No tiene grupo control. Pérdida de 23 pacientes por avance de la enfermedad, 6 por deterioro del estado general, 2 por retiro temprano, 1 interrupción del estudio. 10 pacientes murieron antes de las 4 semanas.	No se reporta inconsistencia de resultados.	Amplia variabilidad en el tipo de cáncer.	Muestra pequeña.	No se reporta sesgo de publicación.	32 pacientes.	No hay gradiente dosis respuesta.	No se analizan factores confusores.	Bajo
107	Chaiworramukul et al	A Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Phase IIa Study: Evaluating the Effect of Curcumin for Treatment of Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome in Solid Cancer Patients	Ensayo clínico controlado o aleatorizado	IB	Se reclutaron 46 pacientes, 33 empezaron el estudio y 25 terminaron el estudio.	Evidencia de un efecto, pero no estadísticamente significativo.	Pacientes con heterogeneidad en cuanto al tipo de cáncer y el tratamiento que recibían. No se controló el consumo de calorías. Diferencias en la edad en la disminución de grasa y aumento de músculo.	Muestra pequeña (33).	No se reporta sesgo de publicación.	33 pacientes.	No hay gradiente dosis respuesta.	Evidencia de que la edad de los pacientes puede haber influido en los resultados, por los cambios en cuanto al aumento de músculo y disminución de grasa.	Bajo
114	Pastorelli et al	Phytosome complex of curcumin	Ensayo clínico controlado	IB	Un solo grupo de pacientes.	No se reporta inconsistencia de resultados.	Pacientes con heterogeneidad en cuanto a	Muestra pequeña (44).	No se reporta sesgo de	44 pacientes.	No hay gradiente dosis	No se analizan factores	Moderado

		complementary therapy of advanced pancreatic cancer improves safety and efficacy of gemcitabine: Results of a prospective phase II trial	o aleatoriza do		(No grupo control).		edad y estadio clínico.		publicación.		respuesta.	confusores.	
130	Gbolahan et al	A phase I evaluation of the effect of curcumin on dose-limiting toxicity and pharmacokinetics of irinotecan in participants with solid tumors	Ensayo clínico, Fase I	IIB	No hay grupo control. No hay aleatorización	No se reporta inconsistencia de resultados.	Pacientes con heterogeneidad en cuanto a edad y estadio clínico, habían recibido múltiples tratamientos diferentes previamente. En el grupo de farmacocinética no se controló el consumo de las tabletas.	Muestra pequeña (23).	No se reporta sesgo de publicación.	23 pacientes.	No hay gradiente dosis - respuesta.	No se usó una dosis mayor a 4g. En el grupo de farmacocinética solo se dio una administración oral, que tiene pobre biodisponibilidad de la cúrcuma.	Bajo
181	Basak et al	A randomized, phase 1, placebo-controlled trial of APG-157 in oral cancer demonstrates systemic absorption and an inhibitory effect on cytokines and tumor-associated microbes	Ensayo clínico	IIB	No se reportan limitaciones del estudio.	No se reporta inconsistencia de resultados.	No se reporta indirectividad de evidencia.	Muestra pequeña (25).	No se reporta sesgo de publicación.	25 pacientes.	No hay gradiente dosis - respuesta.	No se analizan factores confusores.	Moderado

203	Passildas et al	Multicenter randomized phase II study comparing docetaxel plus curcumin versus docetaxel plus placebo in first-line treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer	Ensayo clínico, Fase II	IIB	Se preveía una población de 100 pacientes, pero el estudio se realizó con 50. 6 pacientes fueron excluidos después, tres por errónea evaluación de los criterios de inclusión, 3 por fallecimiento o abandono.	Diferencia del 14 % a favor del grupo placebo en la supervivencia libre de enfermedad a los 6 meses.	No se reporta indirectividad de la evidencia.	Muestra pequeña (50).	No se reporta sesgo de publicación.	50 pacientes.	No hay gradiente dosis respuesta.	No se analizan factores confusores.	Moderado
209	Mulyana et al	Analysis of Curcumin as a Radiosensitizer in Cancer Therapy with Serum Survivin Examination: Randomised Control Trial	Ensayo clínico controlado o aleatorizado	IB	Estudio cuasiexperimental, falta de aleatorización.	No se reporta inconsistencia de resultados.	Se incluyeron pacientes en etapa II y III.	Muestra pequeña (40).	No se evaluaron los efectos adversos acumulados de la curcumina.	40 pacientes.	No hay gradiente dosis respuesta.	No se analizan factores confusores.	Bajo
243	Ryan et al	Utility of topical agents for radiation dermatitis and pain: randomized clinical trial	Ensayo clínico controlado o aleatorizado	IB	No se reportan limitaciones del estudio.	No existe diferencia significativa entre el grupo placebo y el de la intervención.	No se reporta indirectividad de la evidencia.	No se reporta imprecisión.	No se reporta sesgo de publicación.	191 pacientes.	No hay gradiente dosis respuesta.	Se analizó posteriormente como una mayor separación de los pechos aumenta el riesgo de dermatitis y esto aumenta el efecto de la	Moderado

												curcuma para la misma.	
298	Delavarian et al	Oral administration of nanomicelle curcumin in the prevention of radiotherapy-induced mucositis in head and neck cancers	Ensayo clínico controlado o aleatorizado	IB	No se reportan limitaciones del estudio.	No se reporta inconsistencia de resultados.	No se reporta indirectividad de evidencia.	Muestra pequeña (32).	No se reporta sesgo de publicación.	32 pacientes.	No hay gradiente dosis respuesta.	No se analizaron factores confusores.	Moderado
302	Hyo Choi et al	A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the role of curcumin in prostate cancer patients with intermittent androgen deprivation	Ensayo clínico controlado o aleatorizado	IB	No se reportan limitaciones del estudio.	No se evidenció efecto sobre la mediana libre de tratamiento en el grupo con la intervención.	Se incluyeron dos grupos de pacientes con diferente situación clínica.	Muestra pequeña (97).	No se reporta sesgo de publicación.	97 pacientes.	No hay gradiente dosis respuesta.	No se analizaron factores confusores.	Moderado
337	Zhu et al	Reducing postsurgical exudate in breast cancer patients by using San Huang decoction to ameliorate inflammatory status: a prospective clinical trial	Ensayo clínico	IIB	Limitaciones en el enmascaramiento por las características organolépticas del medicamento y el placebo.	No se reporta inconsistencia de resultados.	Para la intervención se utilizó una fórmula que contenía tres componentes, no solo la cúrcuma. Heterogeneidad en los pacientes.	Muestra pequeña (30).	No se reporta sesgo de publicación.	30 pacientes.	No hay gradiente dosis respuesta.	No se analizaron factores confusores.	Bajo
370	Zaidi et al	Long-term stabilization of myeloma with curcumin	Reporte de caso	IIB	Reporte de caso.	No aplica.	No aplica.	1 paciente.	No analiza niveles de cúrcuma en el suero o eventos adversos relacionados	1 paciente.	No hay gradiente dosis respuesta.	No se analizaron factores confusores.	Muy bajo

371	De Jaeghere et al	Pembrolizumab, radiotherapy, and an immunomodulator y five-drug cocktail in pretreated patients with persistent, or recurrent, or metastatic cervical or endometrial carcinoma: Results of the phase II PRIMMO study	Ensayo clínico, Fase II	IIB	No aleatorizado. Falta de grupo control.	No cumplió con las expectativas de la actividad clínica.	Intervención: Evaluación concurrente con siete componentes, en lugar de una evaluación individual de cada componente.	Muestra pequeña (44).	No se reporta sesgo de publicación.	44 pacientes.	No hay gradiente de dosis respuesta.	Se consideró que la mayoría de pacientes fueron refractarios a su tratamiento más reciente, un entorno marcado por una mayor agresividad y resistencia para la interpretación de resultados.	Bajo
409	Saadipur et al	Randomized, double-blind, placebo-controlled phase II trial of nanocurcumin in prostate cancer patients undergoing radiotherapy	Ensayo clínico, Fase II	IIB	Realizado en un solo centro. El cálculo del tamaño de la muestra se determinó en base a un efecto ideal.	Falta para demostrar la eficacia de la nanocurcumina para la terapia concurrente en pacientes con cáncer de próstata sometidos a RT.	No se reporta indirectividad de la evidencia.	Muestra pequeña (64 pacientes).	No se reporta sesgo de publicación.	64 pacientes.	No hay gradiente de dosis respuesta	No se analizan factores confusores.	Bajo
511	Fani et al	Effects of a polyherbal formulation on the quality of life and survival of patients with common upper gastrointestinal cancers: a randomized placebo-controlled trial	Ensayo clínico controlado o aleatorizado	IB	Se estimó una muestra de 72 pacientes, pero 40 fueron parte del estudio, 36 lo completaron. 10 murieron durante el seguimiento.	No se reporta inconsistencia de resultados.	Se utilizó una formulación que contenía 4 componentes, no solo cúrcuma.	Muestra pequeña (40).	No se reporta sesgo de publicación.	40 pacientes.	No hay gradiente de dosis respuesta.	No se analizan factores confusores.	Bajo

665	Wolf et al	Oral curcumin for radiation dermatitis: a URCC NCORP study of 686 breast cancer patients	Ensayo clínico controlado o aleatorizado	IB	No hay limitaciones en el estudio.	No hay diferencia significativa entre curcumina y el placebo.	Los criterios de inclusión no consideraron el factor de reconstrucción mamaria, cuya piel reacciona diferente que en las mamas no alteradas.	No se reporta imprecisión.	No se reporta sesgo de publicación.	686 pacientes.	No hay gradiente dosis respuesta.	No se analizan factores confusores.	Moderado
693	Arun et al	Role of turmeric extract in minimizing mucositis in patients receiving radiotherapy for head and neck squamous cell cancer: a randomized, placebo-controlled trial	Ensayo clínico controlado o aleatorizado	IB	No hay limitaciones en el estudio.	No hay inconsistencia de resultados	Los resultados se comparan en diferente período de tiempo.	No se reporta imprecisión.	No se reporta sesgo de publicación.	61 pacientes	No hay gradiente dosis respuesta.	No se analizan factores confusores.	Moderado
871	Van Die et al	A Placebo-Controlled Double-Blinded Randomized Pilot Study of Combination Phytotherapy in Biochemically Recurrent Prostate Cancer	Ensayo clínico controlado o aleatorizado	IB	La aleatorización no logró asignar uniformemente a los pacientes tratados con terapia quirúrgica y radioterapia al tratamiento activo y al placebo.	No se reporta inconsistencia de resultados	Las pruebas de PSA no siempre se realizaron en el mismo laboratorio	Tiene una muestra pequeña (22) y un intervalo de confianza amplio (95)	No se reporta sesgo de publicación	Total 22 participantes	No hay gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores.	Bajo
974	Armenio et al	Curcuma longa (Turmeric) for Prevention of Capecitabine-Induced Hand-Foot Syndrome: A Pilot	Ensayo clínico	IIB	Falta de enmascaramiento	No se reporta inconsistencia de resultados	En la intervención pueden haber grandes variaciones ya que no es	Tiene una muestra pequeña (40) y un intervalo de confianza	No se reporta sesgo de publicación	Total 40 participantes	No hay gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores.	Bajo

		Study.					controlada.	amplio (95)				
--	--	--------	--	--	--	--	-------------	-------------	--	--	--	--

Elaboración: Autoras

Tabla 6: Análisis de los resultados

N° artículo	Tipo de cáncer	Dosis cúrcuma	Formulación	Tratamientos recibidos	Usos	Resultados
3	Cáncer colorrectal	2 gramos al día por vía oral, una mediana de 12 ciclos.	Cápsula de Curcumina como complejo C3	En espera de quimioterapia de primera línea.	Evaluar la seguridad, eficacia, calidad de vida, neurotoxicidad.	Añadir cúrcuma a la quimioterapia FOLFOX es seguro.
60		0,2 gramos por día, durante una mediana de 7,9 meses.	Curcumina en nano formulación lipídica modificada con ginsenósido.	Sin quimioterapia los últimos 6 meses.	Evaluar la supervivencia a largo plazo y la tolerabilidad.	Combinar la curcumina con agentes quimioterapéuticos puede asociarse a mejores tasas de supervivencia.
4	Cáncer de cabeza y cuello	No reporta dosis.	Enjuague bucal	Programados para radioterapia.	Evaluar la eficacia y seguridad.	La curcumina reduce el riesgo de aparición instantánea de Mucositis Oral y retrasa su inicio.
11		80 miligramos dos veces al día por 7 semanas.	Cápsula de Curcumina Nanomicelle	Bajo quimioterapia y radioterapia.	Efectos sobre la mucositis oral.	La cúrcuma disminuye la gravedad y el grado de dolor de la mucositis oral.
298		80 miligramos al día durante la radioterapia.	Cápsulas de Sinacurcumin	Pacientes sometidos solamente a radioterapia.	Efecto sobre la mucositis oral.	La administración de nanocurcumina reduce la gravedad de la mucositis oral y previene su aparición.
693		500 mg tres veces al día hasta terminar la radioterapia.	Cápsulas de extracto de cúrcuma	Radioterapia postoperatoria, quimiorradioterapia postoperatoria o quimiorradioterapia concurrente	Disminuir la mucositis oral inducida por radioterapia	La cúrcuma disminuye la incidencia de mucositis oral

181	Cáncer oral	100 o 2000 miligramos, vía oral cada hora durante 3 horas.	APG-157	Se excluyeron pacientes que recibían quimioterapia o radioterapia.	Determinar la farmacocinética y la seguridad de la APG-157.	Al administrar APG-157 se encuentran concentraciones plasmáticas elevadas de curcumina y sus análogos. APG-157 disminuye los niveles de moléculas inflamatorias en la saliva, reduce la especies de bacteroides en la microbiota oral y parece mejorar la respuesta inmunológica en el entorno tumoral.
18	Cáncer de mama	200 miligramos por vía oral durante 7 días.	Cápsula de Curcuminoides	Sin tratamiento neoadyuvante.	Determinar perfil metabólico.	La curcumina fue el polifenol con más concentración encontrado en los tejidos mamarios. Los curcuminoides presentan propiedades pro-apoptóticas.
86		50 miligramos tres veces al día por 30 días.	Cápsulas	Resección total, sin quimioterapia los últimos 6 meses, con terapia hormonal adyuvante en una dosis estable al menos 3 meses.	Reducir la PCR y los síntomas musculoesqueléticos.	La curcumina disminuye los niveles de Proteína C Reactiva (PCR) y las puntuaciones de dolor.
243		No menciona dosis	Gel tópico	Pacientes sometidas a radioterapia, sin quimioterapia concurrente	Reducir la gravedad de la dermatitis por radiación.	La curcumina no disminuye la gravedad de la dermatitis por radiación, excepto en pacientes con separación del campo mamario igual o mayor a 25 cm, que presentan puntuaciones menores de dermatitis y dolor.

665		2000 mg al día durante el tiempo de Radioterapia hasta 1 semana después.	Cápsulas	Radioterapia fraccionada convencional o canadiense sin quimioterapia.	Disminuir la gravedad de la dermatitis por radiación y observar el efecto de la cúrcuma en la descamación húmeda, el dolor en el sitio de RT, la calidad de vida relacionada con la piel y la gravedad de los síntomas adversos.	La cúrcuma no muestra efectos beneficiosos sobre la dermatitis por radiación.
337		Preparación de 500 ml que contenía 10 gr de rizoma de cúrcuma, dos veces al día por 8 días.	Solución oral	Pacientes programadas para cirugía radical modificada.	Efectividad sobre las heridas y la respuesta inflamatoria.	La intervención se asocia con una menor cantidad de líquido drenado, una puntuación más baja de los síntomas, y niveles de marcadores inflamatorios inferiores.
114	Cáncer de páncreas	4 Cápsulas de 500 mg al día, todos los días, durante 9 de ciclos de 28 días.	Meriva, cápsulas.	Bajo quimioterapia o radioterapia.	Determinar la eficacia y seguridad de la curcumina.	Añadir fitosomas de curcumina a la terapia con gemcitabina es seguro y presenta una buena tasa de respuesta.
203		6 gramos de curcumina oral por día por 7 días, cada 3 semanas	Cápsulas	Se excluyeron pacientes con quimioterapia previa (excepto Estracyt).	Mejorar el pronóstico.	No se evidencian diferencias significativas para la supervivencia libre de progresión, la supervivencia global y la calidad de vida.
302	Cáncer de próstata	1440 mg/día por vía oral durante 6 meses.	Cápsulas	Pacientes con privación intermitente de andrógenos.	Actividad anticancerígena.	La ingesta de curcumina no afecta la mediana de duración sin tratamiento. Su ingesta se relaciona con la supresión de la elevación del PSA. La curcumina

						es segura y bien tolerada.
409		120 miligramos al día.	Cápsulas de nanocurcumina	Radioterapia	Prevenir o mitigar la proctitis inducida por radiación	La nanocurcumina, aunque es bien tolerada, no presentó beneficios para los pacientes con cáncer de próstata que reciben radioterapia.
871		2 tabletas al día (400 mg/d) todos los días por 12 semanas.	Tabletas	Prostatectomía radical o radioterapia radical	Disminuir la recurrencia bioquímica del PSA	La cúrcuma disminuye el tiempo de duplicación del PSA.
209	Cáncer de endometrio y de cuello uterino	4 gramos al día por vía oral por 7 días.	Cápsulas	Pacientes sometidas a radioterapia.	Agente radiosensibilizador.	La administración de curcumina reduce los niveles de survivina.
371		2 gramos por vía oral por día durante 2 semanas	Cápsula de fitosoma de cúrcuma	Quimioterapia anterior.	Eficacia del tratamiento.	No se alcanzó la tasa de respuesta objetiva esperada.
370	Mieloma múltiple	8 gramos diarios durante 5 años.	Cápsulas de curcumina con bioperina	Paciente que se acercaba a su tercera recaída tras tres tipos de quimioterapia.	Efectos anti mieloma de la curcumina.	Tras el consumo de cúrcuma, la paciente se mantuvo estable con una buena calidad de vida durante los últimos 5 años.
511	Cáncer de esófago o estómago	Solución que contenía 1g de Curcumina por cada 20 ml dos veces al día por 12 semanas.	Solución oral	Sin terapia adyuvante	Suplemento en el tratamiento del cáncer.	El jarabe mejora la calidad de vida de los pacientes con cáncer.

89	Cualquier tipo de cáncer	Entre 100 y 300 mg/m ² infundidas durante 8 horas, 300 mg/m ² durante 6 horas, en un paciente dosis 120 mg/m ² durante 24 horas, durante 8 semanas.	Curcumina liposomal intravenosa.	Pacientes para los que no se disponía una terapia antitumoral, fuertemente pretratados con una mediana de cinco líneas previas de terapia.	Principalmente se evaluó la seguridad y tolerabilidad de dosis crecientes de curcumina liposomal. Secundariamente se investigó la actividad antitumoral y la farmacocinética.	Dosis entre 100 y 300 mg/m ² no presentan toxicidad limitante de la dosis. Sobre los 300 mg/m ² se presenta hemólisis y/o disminución de la hemoglobina. No se observó actividad antitumoral.
107		800 miligramos dos veces al día por vía oral durante 8 semanas.	Cápsulas	Bajo quimioterapia o terapia dirigida o radioterapia con intención paliativa.	Prevención del síndrome de anorexia-caquexia por cáncer.	La administración de cúrcuma no presentó beneficios para los parámetros de composición corporal.
130		1, 2, 3 y 4 gramos, por vía oral, una vez al día, todos los días, en ciclos de 28 días.	Cápsulas de curcumina fosfatidilcolina.	Pacientes con del fracaso del tratamiento estándar.	Determinar la seguridad de la combinación de Irinotecán y curcumina.	La terapia combinada de Irinotecán con Curcumina Fosfatidilcolina es segura y bien tolerada.
974	Cáncer de mama y tumores gastrointestinales	Dosis de 4 g/día (2 pastillas con 12 horas de diferencia) durante 6 semanas.	Cápsulas	Capecitabina o Capecitabina + radioterapia	Síndrome mano-pie	La administración de cúrcuma reduce la incidencia del síndrome mano-pie.

Elaboración: Autoras

Capítulo VI

6.1 Análisis y discusión

Debido a las propiedades que posee, la cúrcuma ha sido un compuesto ampliamente investigado como un candidato prometedor para ser usado en el tratamiento del cáncer, su sintomatología o los efectos adversos de su tratamiento. Los artículos incluídos en esta revisión abordan distintas aplicaciones terapéuticas de dicho elemento en pacientes con cáncer; y, aunque la mayoría de los resultados coinciden al respaldar el uso de la cúrcuma como un complemento de otros tratamientos, otros estudios sugieren lo contrario y no lo recomiendan.

6.1.1. Forma de administración y dosis

Dentro de la gran heterogeneidad que mostraron los ensayos clínicos incluidos en la presente revisión, la diversidad en las formulaciones de la cúrcuma fue un elemento relevante a considerar. En veinte de los veinticinco ensayos clínicos analizados, la cúrcuma se administró en forma de cápsulas por vía oral, dentro de estos, tres usaron cápsulas que contenían nanocurcumina (57–59). En otros dos estudios se prescribió como una solución oral; y, en los tres restantes se emplearon un enjuague bucal, una infusión intravenosa y un gel tópico, respectivamente (60–64).

Asimismo, se observó una amplia gama de dosis utilizadas en las investigaciones consideradas, con la mayoría de ellas oscilando entre 500 miligramos y 2 gramos. El estudio de Passildas et al. utilizó la dosis más alta, que consistía en la administración de 6 gramos al día por 7 días cada 3 semanas. Por otro lado, Delavarian et al., administró la dosis más baja, que fue 80 miligramos de nanocurcumina oral al día durante el tiempo en el que los pacientes recibían radioterapia. Esta extensa variedad en los niveles de dosificación, sumado a las distintas formas de administración, y los diferentes objetivos de los estudios dificultan la comparación de la eficacia de este compuesto (58,65).

6.1.2. Biodisponibilidad

A pesar del prometedor potencial de la cúrcuma como un fármaco para el tratamiento de las enfermedades oncológicas, su aplicación clínica se ve obstaculizada debido a su

limitada biodisponibilidad, en especial cuando se administra por vía oral. En la bibliografía revisada se encontraron varias diferencias acerca de las concentraciones plasmáticas alcanzadas de este compuesto, posiblemente debido a la disparidad entre las dosis y las formas de administración empleadas en las investigaciones.

Howells et al., al administrar 2 gramos de curcumina como complejo C3 al día, encontraron que después de la ingesta, su principal metabolito se mantiene en el plasma durante un período menor de 24 horas; además, determinaron que antes del segundo ciclo de quimioterapia, las concentraciones medias de curcumina fueron de 90,8 fmol/mL, siendo esto comparable con las concentraciones plasmáticas de ~1,00 pmol/mL, que se encuentra con una ingesta dietética típica. Esto se equipara con el estudio de Gbolahan et al., que encontró concentraciones plasmáticas de curcuminoides conjugados al administrar dosis de 2 gramos de Curcumina Fosfatidilcolina. Es válido señalar que estos dos estudios presentaron limitaciones que les confieren una calidad de evidencia Grade baja (66–68).

En un ensayo aleatorizado de fase 1, realizado por Basak et al., con calidad de evidencia Grade moderada, y cuyo objetivo fue determinar la farmacocinética y seguridad de APG-157, se observó una variación significativa en la concentraciones de curcumina y sus derivados en el suero de todos los pacientes a diferentes intervalos de tiempo después de la administración. Los sujetos que recibieron 200 mg de APG-157 mostraron concentraciones más altas en comparación con aquellos a quienes se les administró 100 mg, lo que indica una dependencia de dosis utilizada. Además, los resultados sugieren que la concentración de los compuestos era mayor en el suero de los pacientes con cáncer en comparación con los sujetos sanos (69). El ensayo llevado a cabo por Ávila et al. respalda estos últimos hallazgos al encontrar que los niveles de curcumina fueron más altos en los tejidos mamarios malignos que en el tejido mamario normal y en el plasma (70).

Contrario a lo que se cree, los estudios que administraron curcumina por vía oral (Basak et al., Gbolahan et al. y Ávila et al.) demostraron niveles más estables del compuesto en suero; mientras que en un estudio, llevado a cabo por Greil et al., donde la administración fue por una infusión intravenosa, los niveles plasmáticos de curcumina disminuyeron hasta niveles no cuantificables dentro de los 10 minutos posteriores a la infusión. Sin embargo, además de que fue el único ensayo que utilizó curcumina intravenosa, tuvo una muestra

de participantes pequeña y registró pérdidas significativas, por lo que resultó en una calidad de evidencia baja (68–70)

Se han desarrollado diferentes análogos de curcumina con el fin de mejorar su biodisponibilidad. En un estudio comparativo realizado por Vijayakumar et al., donde crearon una formulación con lípidos nanoestructurados modificada con ginsenósido que contenía curcumina, concluyeron que el ginsenósido muestra un potencial significativo como excipiente farmacológico que mejora los efectos de los componentes bioactivos que se encuentran en la preparaciones medicinales (71). Sin embargo, en un estudio realizado por Jeon et al., con calidad de evidencia baja; y, que utilizó la misma formulación, no confirmó que esta proporciona una mayor biodisponibilidad de la curcumina, ya que no registraron los niveles de curucmina en plasma, y no lograron demostrar la relación de la curcumina y los beneficios experimentados por los participantes (57).

De igual forma, en un estudio efectuado por Delavarian et al., se administró SinaCurcumin y se encontró que la nanocucrumina puede ser un tratamiento efectivo y seguro para la mucositis oral, pues éstas nanopartículas son capaces de mantener los niveles de curcumina en plasma estables. No obstante, este ensayo utilizó una muestra pequeña, y presentó un nivel de calidad de evidencia moderada. Estos resultados son respaldados por un estudio comparativo de Shaikh et al., donde formularon nanopartículas biodegradables para mejorar la biodisponibilidad de la curcumina, y demostraron que estas son responsables de un aumento de aproximadamente 9 veces en la biodisponibilidad oral en contraste con la curcumina suministrada con piperina. De igual forma, en otro ensayo con calidad de evidencia baja, realizado por Saadipoor et al., en donde también utilizaron SinaCurcumin, estimaron que la biodisponibilidad de la curucumina con esta formulación fue 59,2 veces mayor en comparación con su forma libre (58,59,72).

Con el fin de evaluar adecuadamente la validez de los beneficios de las diversas formulaciones de la cúrcuma para mejorar su biodisponibilidad, es necesario llevar a cabo investigaciones que cumplan con un mayor grado de evidencia, en las que se utilicen muestras de mayor tamaño, se administren las mismas preparaciones y se estandarice las mediciones de los niveles de los componentes bioactivos de esta planta.

6.1.3. Seguridad

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA) ha caracterizado a la curcumina como una sustancia "generalmente segura". En realidad no se han reportado efectos adversos importantes asociados con la administración de la misma; y, los casos que han sido documentados son en su mayoría eventos reversibles, o atribuibles a otra sustancia (73).

Zoi et al., en su revisión acerca del papel de la curcumina en el tratamiento del cáncer, encontraron que hasta 12 gramos de curcumina al día no muestra efectos perjudiciales. Por su parte, Greil et al. al administrar curcumina liposomal como una infusión intravenosa, concluyeron que 300 mg/m² de curcumina liposomal durante 6 horas era la dosis inicial recomendada, para evitar la aparición de efectos no deseados, especialmente en pacientes que han recibido un múltiples tratamientos previos (27,59).

No se han informado eventos adversos importantes en los estudios clínicos incluidos en esta revisión después de la administración de cúrcuma. En su mayoría, los pacientes experimentaron efectos secundarios leves y transitorios, siendo los más frecuentes las molestias gastrointestinales entre los que se incluyen náuseas, vómito, diarrea y estreñimiento. En algunos estudios se reportaron otros eventos como astenia, dolor de cabeza, anemia y leucopenia (63,66,68,74–76).

Van Die et al, en su investigación acerca de los efectos de la cúrcuma en el tiempo de duplicación del PSA, reportaron que los pacientes presentaron eventos adversos grado 1 y 2 distintos a los mencionados en la mayoría del resto de estudio, y entre los que se incluían nicturia, acidez estomacal, dolor de cabeza e insomnio. Sin embargo, este estudio presentó un nivel de evidencia Grade bajo debido a las limitaciones presentadas en su diseño y al pequeño número de participantes (76).

Greil et al., informaron que en su estudio observaron anomalías definitivamente relacionadas con la intervención como hemólisis, anemia y alteraciones en los glóbulos rojos; además, se consideraron como eventos probablemente atribuibles a la sustancia la disminución del recuento de plaquetas, la pirexia, la tos productiva, los escalofríos y el edema facial. Este ensayo mostró que las dosis entre 100 y 300 mg/m² de curcumina

liposomal por infusión intravenosa fueron bien toleradas, mientras que las dosis de 300 mg/m² durante 6 horas aumentaron considerablemente los efectos hematológicos no deseados; no obstante, este estudio presenta limitaciones que le atribuyen un nivel de evidencia Grade bajo. Estos resultados son consistentes con un ensayo clínico realizado por Saghatelian et al., donde administraron 300 miligramos de curcumina por vía intravenosa, y encontraron que los eventos adversos más comunes eran aquellos relacionados con trastornos de la sangre y el sistema linfático. Sin embargo, al final del estudio no se reportaron eventos adversos graves relacionados con la administración de curcumina (63,77).

Se ha comprobado que la combinación de compuestos antitumorales naturales con la terapia convencional, potencia la efectividad y reduce la toxicidad de los tratamientos contra el cáncer. Estudios han evidenciado el potencial de la curcumina para incrementar los efectos de los agentes quimioterapéuticos sin aumentar sus reacciones adversas, por lo que se le considera una sustancia segura para ser administrada con otros fármacos. Howells et al., mostró que la combinación de curcumina con quimioterapia FOLFOX con bevacizumab fue bien tolerada y sugirió beneficios potenciales. En línea con estos hallazgos, Jeon et al., reportó que la curcumina no se asoció con toxicidad severa e incluso se identificó una disminución de los efectos tóxicos relacionados con la terapia de primera línea de cáncer colorrectal, pero esta vez con bevacizumab y FOLFIRI. Ambos estudios respaldan el uso de la curcumina como un complemento seguro, pero se debe tener en cuenta que los niveles de evidencia son bajos en ambos casos debido a las limitaciones que estos presentan (27,57,66).

Por su lado, Pastorelli et al., demostraron que la curcumina, en forma de complejo con fosfolípidos (Meriva®), es un complemento seguro y beneficioso en la terapia con gemcitabina para pacientes con cáncer pancreático. Del mismo modo, Gbolahan et al., al evaluar los efectos de la curcumina sobre la toxicidad y la farmacocinética del irinotecán, encontraron que la combinación fue bien tolerada, sin incremento de los eventos adversos relacionados con el quimioterapéutico ni cambios en el perfil farmacocinético del mismo. (68,78). Por su parte, Passildas et al., al analizar la combinación de curcumina con docetaxel encontraron una tolerancia adecuada, pues la evaluación de seguridad reveló la ausencia de efectos perjudiciales; además, aquellos que recibieron curcumina presentaron menos linfopenia y menos hipocalcemia, indicando un posible efecto protector. Conviene

señalar que estos estudios presentan limitaciones, por lo que al primero se le atribuyó un nivel de evidencia moderado, y los dos últimos bajo (65). También, Armenio et al., al evaluar la eficacia de la cúrcuma para prevenir el síndrome mano-pie inducido por la capecitabina, encontraron que la combinación de estos agentes era segura; y además, presentaba beneficios al reducir la tasa de esta afección. No obstante, este ensayo clínico tiene un nivel de evidencia bajo por lo que se necesita una muestra más grande para que los resultados sean significativos (79).

Las investigaciones de Shah et al., Basak et al., Hyo Choi et al., Zhu et al., Saaadipur et al., Fani et al. y Arun et al., cuyos niveles de evidencia Grade se encontraban entre bajos y moderados, respaldan la seguridad de este nutracéutico al señalar que no se presentaron eventos adversos importantes durante cada una de sus intervenciones. Además, el estudio realizado por Hyo Choi et al, incluso declaró un número significativamente menor de eventos adversos en los pacientes que recibieron curcumina en comparación con el grupo placebo. Asimismo, Fani et al, expusieron que la formulación administrada en su ensayo era segura, y además mejoraba el estado funcional de los pacientes, sus síntomas y su estado de salud global (59–62,69,80,81).

En general los estudios informan que el uso de cúrcuma en pacientes con cáncer es seguro y no se reportan eventos adversos importantes, además se considera que esta sustancia podría reducir el número de efectos no deseados relacionados con las terapias convencionales.

6.1.4. Bioactividad

Se ha observado que la cúrcuma y sus derivados poseen una variedad de efectos biológicos que contribuyen a promover a esta planta como un potencial tratamiento para diversas enfermedades, incluido el cáncer. Estudios realizados en Estados Unidos, India, Corea del Sur, China y Japón son los que más han aportado con conocimientos que permiten dilucidar los efectos bioactivos de este componente; siendo sus potenciales anticancerígeno, antiinflamatorio y antioxidante los más relevantes (27).

6.1.4.1. Antioxidante

Existen diversos mecanismos a los que se les atribuye la actividad antioxidante de la cúrcuma, entre ellos se considera la captación de radicales libres, la donación de átomos de hidrógeno y la donación de electrones para neutralizar los radicales (27).

Javad et al., mencionan en su estudio que se ha postulado que la curcumina ejerce su efecto antioxidante al incrementar los niveles de superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa en plasma, incrementando la actividad de la catalasa y reduciendo los niveles de peroxidación lipídica en plasma. Suprimiendo de esta forma el estrés oxidativo y contribuyendo a las propiedades antiinflamatorias de esta sustancia (82).

En el estudio llevado a cabo por Saaadipur et al. demostraron que el uso de SinaCurcumin® mejora, levemente pero significativamente, los niveles de capacidad antioxidante total y de marcadores inflamatorios en plasma. Además, los autores mencionan que se cree que este compuesto ejerce un efecto radioprotector debido a sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias que tienen lugar gracias a mecanismos celulares y moleculares que incluyen la inhibición de la vía de señalización del factor nuclear- κ B, la disminución de la expresión de factores inflamatorios, la eliminación de radicales libres y el incremento de enzimas antioxidantes. Esto es comparable con lo mencionado en la investigación de Arun et al., en donde indicaron que estudios anteriores demostraron cómo la curcumina es capaz de incrementar la capacidad antioxidante en el plasma y disminuir la actividad de la superóxido dismutasa, sin alterar la eficacia de la radioterapia (59,81).

6.1.4.2. Antiinflamatorio

La curcumina ha demostrado bloquear la activación de este factor NF- κ B inducida por diferentes estímulos inflamatorios; y, se ha comprobado que suprime la inflamación a través de diversos mecanismos, respaldando su potencial como agente antiinflamatorio (83) Javad et al., menciona que se cree que los curcuminoides son los principales responsables de la actividad antioxidante y antiinflamatoria de esta planta, y expone que la curcumina actúa como agente antiinflamatorio al disminuir los niveles de TNF- α y NF- κ B, y al suprimir las vías proinflamatorias. De igual forma, Pastorelli et al. y Delvarian et al.,

abordan que la curcumina desempeña un papel importante al equilibrar los estados inflamatorios, pues se ha demostrado que este componente posee la capacidad de intervenir en la expresión de moléculas involucradas en la vía inflamatoria por medio de la regulación a la baja de citocinas inflamatorias e interleucinas, a través de la inhibición de receptores tipo toll y el factor nuclear kappa B (NF- κ B), y las activaciones de la vía de señalización de la proteína cinasa activada por mitógenos (58,78,82).

Martínez et. al y Zhu et. al se centraron en buscar un compuesto herbal que disminuya la inflamación, mejore la calidad de vida y la supervivencia global de las pacientes con cáncer de mama. Ambos estudios llegaron a descubrir que la cúrcuma junto a otros nutraceuticos son efectivos para disminuir los niveles de PCR (marcador inflamatorio) y mantener estos valores en el tiempo. Sin embargo, es necesario tratar cada uno de los estudios por separado ya que cada uno tuvo descubrimientos diferentes (60,74).

Martínez et. al investigó la acción de un compuesto de hidroxitirosol, ácidos grasos de omega 3 y cúrcuma en pacientes con terapia hormonal. Reunió los datos por 30 días y encontró que el PCR disminuyó una media del 18.5% (2.8mg/L) y se mantuvieron estos valores hasta el día 60 a pesar de la suspensión de las cápsulas. También, se observaron mejoras en la puntuación del dolor de un 21,5%, un descenso del 8,7% de los niveles del INF-gamma y de un 7% de los triglicéridos. Es importante mencionar que este ensayo clínico tiene un nivel de evidencia bajo, además se centraba principalmente en la acción del hidroxitirosol y la mezcla de varios componentes puede llegar a ser un factor confusor al interpretar los beneficios encontrados (74).

A su vez, Zhu et. al. evaluó la acción de la cúrcuma en pacientes post quirúrgicas, a las cuales administró un líquido vía oral de 200 ml compuesto de 20 g de Radix astragali, 10 g de Radix et rhizoma rhei y 10 g de Rhizoma de cúrcuma longa. Los investigadores detectaron una reducción del exudado postquirúrgico de 100 ml en el tercer día a 55,4 ml en el séptimo día, además de claras mejoras de los síntomas inflamatorios locales de la herida y disminución del 50% de los niveles de PCR, IL-6, IL-R2 en el séptimo día. Esta disminución de la inflamación en el contexto del cáncer es muy importante ya que un ambiente inflamatorio promueve la proliferación e invasión tumoral, lo que predispone a un mayor riesgo de recaídas y complicaciones adversas. Es importante mencionar que tiene un nivel de evidencia baja (60).

6.1.4.3. Anticancerígeno

Se han establecido muchas hipótesis sobre los efectos anticancerígenos de la cúrcuma, pues se conoce que esta propiedad que posee está impulsada por numerosos mecanismos; incluida la capacidad de disminuir los mediadores inflamatorios, la proliferación celular, la angiogénesis y la propagación metastásica, al tiempo que aumenta la detención del ciclo celular y la apoptosis. En general se ha demostrado que la curcumina es capaz de inhibir la carcinogénesis al influir en dos mecanismos principalmente, la angiogénesis y la proliferación de células cancerosas (84)(66).

Diversos estudios han demostrado que la curcumina tiene la capacidad de impedir la neoformación de vasos sanguíneos, se han descrito diversos mecanismos por los cuales la cúrcuma es capaz de alterar la estructura de estas células para detener su crecimiento y finalmente producir su destrucción. Pastorelli et al. señala que la curcumina tiene la propiedad de suprimir la proliferación celular y facilitar la muerte celular programada al inhibir el factor nuclear kappa B (NF-κB) mediante la disminución de la actividad del complejo de cinasa IκB y la vía de la fosfoinositida 3 quinasa. Asimismo, Basak et. al., reportan que estudios realizados con anterioridad demostraron que la curcumina presenta efectos anticancerígenos relacionados con una disminución de marcadores de células madre y de concentraciones de citocinas inflamatorias (69,78).

Un gran número de los estudios incluidos en la presente revisión reportaron efectos anticancerígenos en los pacientes que participaron en cada una de sus investigaciones, pues se evidenciaron potenciales beneficios para el tratamiento del cáncer al mejorar las tasas de supervivencia e incrementar la respuesta a otros agentes; sin embargo, en su mayoría no se mencionan los mecanismos a los que se le atribuye dicho efecto.

6.1.4.4. Antimicrobiana

Una de las propiedades de la cúrcuma es su potencial antibacteriano, cuya importancia en el contexto del cáncer radica en que ayuda a disminuir los factores de riesgo asociados a reacciones adversas, y al desarrollo y progresión de ciertos tipos de carcinomas. Autores como Shah et al., Javad et al. y Delavarian et al. mencionaron la capacidad antimicrobiana

de la cúrcuma en sus estudios; sin embargo, no abordaron a fondo su fisiopatología. Por su parte, Basak et al., publicó un estudio con nivel de evidencia moderado en el que descubrieron la capacidad de la cúrcuma de reducir el número de especies Firmicutes y Bacteroidetes en la flora microbiana de la saliva a largo plazo. Se cree que esta acción está relacionada con la reducción de citoquinas inflamatorias que secundariamente produjo cambios en la microbiota bucal (58,62,69,81).

En general, las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de la curcumina son las que juegan el rol más importante dentro de los efectos beneficiosos de este componente sobre el tratamiento del cáncer, pues estas son las que permiten que la curcumina tenga un impacto positivo al influir en múltiples mecanismos que interfieren con la fisiopatología de esta enfermedad y, por lo tanto, le confieren la capacidad para contribuir en la terapia contra el cáncer, el control de los síntomas y la mitigación de los efectos secundarios relacionados con el tratamiento.

6.1.5. Tratamiento

6.1.5.1. Mucositis Oral

Dentro de la presente revisión, se incluyeron 4 bibliografías que abordaron el uso de la cúrcuma en el tratamiento de la mucositis oral (MO). Estos estudios, con calidad de evidencia tanto baja como moderada, demostraron que la cúrcuma es una alternativa efectiva para el tratamiento de esta patología (58,62,81,82).

Shah et al., al administrar un enjuague bucal de curcumina al 0,1% y compararlo con el tratamiento actual para esta patología (bencidamina), encontró que la curcumina tiene la capacidad de retrasar 2 semanas el tiempo de aparición de la MO y de reducir el riesgo un 50% en relación con la bencidamina (62). Asimismo, Zahra et al., al utilizar cápsulas de 80 mg de curcumina, identificaron que únicamente el 32% de la población de estudio desarrolló MO. Además, al comparar estos resultados con los de Arun et.al., se identificó que la prevención de la gravedad de la MO era dosis dependiente, ya que es el estudio que administró la mayor dosis (500 mg de cúrcuma) a sus participantes y únicamente un 10% tuvo una presentó MO grado 1, y no se reportó ningún caso que llegará al tercer o cuarto grado (58,81,82).

Sin embargo, es importante mencionar que las reducidas muestras y la pérdida de parte de la población de los artículos antes mencionados sesga los resultados encontrados y no permite realizar una recomendación para el uso terapéutico de la cúrcuma en la terapia de la MO causada por radioterapia (58,62,81,82).

6.1.5.2. Dermatitis

Las propiedades que posee la cúrcuma, en especial su componente antiinflamatorio, le permiten contribuir con varios beneficios dermatológicos. Dentro de esta revisión, se incluyeron estudios cuyo objetivo fue investigar el potencial terapéutico de este nutraceutico en el contexto de la dermatitis producida por la radioterapia.

Wolf et. al. en el año 2017 realizó un estudio con 686 pacientes que padecían cáncer de mama a las cuales se les administró una cápsula de 500 miligramos de curcuminoides. Al culminar el ensayo clínico se encontró que la cúrcuma por vía oral no tiene la capacidad de reducir la dermatitis por radiación, ya que el dolor, la descamación y la gravedad de la misma no mostró cambios significativos entre el grupo de estudio y el grupo control. Este ensayo clínico presenta varias limitaciones al no contar con un control exhaustivo de la administración de cúrcuma y una pérdida de 117 pacientes, teniendo un nivel de evidencia moderada (85).

En el año 2019, este mismo autor, Wolf et. al. junto a otro grupo de investigadores al observar que en su anterior estudio no se encontraron resultados estadísticamente significativos al administrar cúrcuma vía oral por su baja biodisponibilidad, decidió realizar un nuevo ensayo clínico con administración tópica de un gel a base de cúrcuma. Lastimosamente, al inicio no se encontraron beneficios, ni cambios significativos en la piel de los pacientes estudiados. Sin embargo, al realizar una evaluación que consideró la heterogeneidad de las características de los pacientes, se evidencio que la dermatitis por radiación se presenta con mayor incidencia en aquellas tiene un campo mamario ≥ 25 cm; y, al aislar únicamente esta población se comprobó que la cúrcuma tópica tiene la capacidad de disminuir el dolor a largo plazo en relación con el placebo. Es importante mencionar que dentro del análisis GRADE se le considera a este estudio con una calidad

de evidencia moderada debido a que tiene una muestra de pacientes muy pequeña, y como ya se mencionó heterogénea (64).

6.1.5.3. Síndrome de Anorexia - Caquexia

Dentro de la literatura descrita únicamente se encontró un artículo que mencionaba el Sd de anorexia-caquexia en los pacientes con neoplasias sólidas. Chaiworramukkul et.al., posterior a la intervención no se encontraron variaciones importantes en cuanto a la masa muscular, la masa grasa y la composición corporal. No obstante se observaron claros beneficios clínicos al disminuir la pérdida de fuerza muscular en las manos y mejorar la tasa metabólica basal. Sin embargo, es importante destacar que este estudio tiene un nivel de evidencia baja debido a que tiene una muestra muy pequeña heterogénea (75).

6.1.5.5. Radiosensibilizador

Mulyana et. al. realizó un estudio cuasi-experimental con nivel de evidencia baja. A pacientes que padecen cáncer cérvico uterino en el cual administró 4 gramos de cúrcuma al día junto a la radioterapia, para poder evaluar cómo reacciona el cuerpo ante esta y si es capaz de mejorar la respuesta a esta terapia oncológica. Es importante conocer que la radioterapia busca inducir la apoptosis de las células neoplásicas por lo que los investigadores decidieron medir los niveles de survivina ya que esta es una proteína antiapoptótica que favorece la mitosis celular. Además, se considera que la survivina es un marcador de resistencia a la radiación. Se logró identificar que en el grupo poblacional al cual se le suministró curcumina + radiación un 75% disminuyó los niveles de survivina y únicamente un 25% elevó los niveles de esta proteína. En contraste el grupo que utilizó placebo + radiación identificó un 40% de pacientes con niveles reducidos de survivina y un 60% con niveles elevados de la misma. Por lo que se puede interpretar que la cúrcuma es un buen radiosensibilizador (86).

6.1.5.6. Cáncer De Próstata

Se encontraron 2 artículos con calidad de evidencia baja y uno con evidencia moderada que discuten la acción de la cúrcuma como adyuvante en la terapia del cáncer de próstata. Es importante mencionar que en los 3 estudios no se logró comprobar la eficacia de la

cúrcuma ya que los resultados no fueron estadísticamente significativos por sus pequeñas muestras (59,65,76,87).

Sin embargo, vale la pena destacar que se encontraron efectos negativos que la cúrcuma puede causar en este tipo de cáncer. Passildas et al. analizó la relación entre la cúrcuma y el docetaxel en el cáncer de próstata resistente a la castración. Lastimosamente, el estudio no se completó, pues el análisis intermedio demostró una supervivencia libre de progresión mayor en el grupo placebo, que aunque no fue estadísticamente significativa les llevó a la conclusión que añadir curcumina a la terapia con docetaxel no tiene beneficios sobre la supervivencia libre de progresión en estos pacientes (65).

Van Die et. al. analizaron más a fondo la modificación de los valores del PSA en 22 pacientes que padecían cáncer de próstata. A los cuales se les administró dos veces al día, dos tabletas de 100 mg de curcumina, 30 mg de resveratrol y 2000 mg de brotes frescos. Posterior a 12 semanas de tratamiento se descubrió que la cúrcuma disminuye el tiempo de duplicación del PSA de 10.2 meses a 5.5 meses, lo que puede llevar a aumentar los síntomas y aumentar la progresión del cáncer de próstata (76).

6.1.5.7. Otras Neoplasias

La mayoría de pacientes que padecen afecciones neoplásicas buscan sustancias que mejoren su calidad de vida y atenúen los síntomas de la propia enfermedad y de las terapias necesarias para combatir la misma. Los nutraceuticos son alimentos que por sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias pueden llegar a ser un buen adyuvante en diferentes tipos de cánceres. En la bibliografía revisada se nombraron principalmente al cáncer de mama, al de próstata, al cérvico-uterino y al de cabeza y cuello, los cuales se abordaron por separado en los apartados anteriores. Sin embargo también se analizó el cáncer colorrectal, al de páncreas, al y al de estómago.

La tercera enfermedad maligna más prevalente es el cáncer colorrectal. Se encontró que 2 estudios con nivel de evidencia baja combinaron la cúrcuma con diferentes tipos de quimioterapia y descubrieron que esta es segura y tolerable para este tipo de cáncer. Lynne et al., al combinar la terapia FOLFOX con 2 gramos de cúrcuma al día, detectó una respuesta positiva en la supervivencia libre de progresión, en la supervivencia global y en

la calidad de vida. Por su parte, Jeon et al. encontró resultados similares, con la única diferencia de que este ensayo clínico analizó la terapia de bevacizumab con FOLFIRI, en lugar de FOLFOX. En este estudio evidenciaron una supervivencia libre de progresión de 12,8 meses y una supervivencia global de 30,7 meses. Sugiriendo de esta manera que la curcumina se asocia a mayores tasas de supervivencia y mejor calidad de vida en los pacientes con cáncer colorrectal (57,66).

Por otro lado Pastorelli et al., investigó la acción de la cúrcuma en pacientes con cáncer de páncreas que se encuentran en tratamiento con gemcitabina y como esta combinación puede ayudar de forma eficaz a reducir la toxicidad del fármaco, mejorar la calidad de vida, la supervivencia global y disminuir los marcadores inflamatorios. Este ensayo demostró que la supervivencia global de los pacientes aumentaba de 8,5 a 10,7 meses al combinar la terapia con la cúrcuma; y además, combatió la neurotoxicidad y la toxicidad hematológica. Los autores dedujeron que estas mejoras en la calidad de vida de los pacientes se da por la capacidad de este nutraceutico de reducir la activación del NF- κ B en las células mononucleares periféricas. Cabe destacar que este ensayo clínico se lo ha clasificado con un nivel de evidencia moderado (78).

Pakdel et al., al igual que Lynne et al. y Jeon et al, analizaron el tiempo de supervivencia global y la calidad de vida, pero esta vez en pacientes con cáncer de esófago o de estómago. En esta investigación, con calidad de evidencia baja, se administró un jarabe a base de 1 gramo de cúrcuma longa y otros compuestos herbales y se encontró que esta sustancia mejora la fatiga, el vómito, las náuseas, el estreñimiento, el apetito, la diarrea y la salud global (21,4 meses) en estos pacientes (61).

6.1.6. Reporte de caso

Uno de los artículos incluidos en esta revisión reporta un caso aislado en el que se evidencia la acción antitumoral de la cúrcuma en el mieloma múltiple. Es relevante señalar que la expectativa de vida de esta afección es de 5 años desde el diagnóstico; sin embargo, en este caso en particular se observa que en una paciente, tras sufrir un número considerable de recidivas, se decide administrar 8 gramos de cúrcuma diarios con los que logra frenar la progresión del cáncer, disminuir la enfermedad osteolítica, mejorar la sintomatología y por ende su calidad de vida, logrando mantenerse estable hasta la

realización del artículo, durante aproximadamente 60 meses. Estos resultados son muy alentadores; no obstante, el nivel de evidencia Grade de este reporte es muy bajo, por lo que se considera importante duplicar esta información en un estudio controlado y con un amplio número de pacientes para poder llegar a una conclusión de las verdaderas propiedades antineoplásicas de la cúrcuma sobre el mieloma múltiple (88).

Capítulo VII

8.1. Limitaciones

Debido a la falta de recursos económicos no se logró acceder a diez de los artículos científicos que cumplían con los criterios de inclusión y los estándares de calidad. Dichos artículos no se encontraban disponibles en las bases electrónicas a las cuales tenemos acceso como estudiantes de la Universidad de Cuenca. Además, dentro de los artículos que sí se incluyeron, según el análisis GRADE, ninguno cumplía los requisitos para tener un nivel de calidad de evidencia alta lo que resultó en un limitante para la interpretación de los resultados encontrados.

Capítulo VIII

7.1. Conclusiones

Después de analizar exhaustivamente la evidencia clínica actualmente disponible, se puede concluir que la cúrcuma contribuye en el tratamiento integral del cáncer a través de sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, que permiten a los componentes bioactivos de esta sustancia intervenir en múltiples mecanismos que subyacen a la fisiopatología de la enfermedad, sus síntomas y los efectos adversos asociados a las terapias convencionales. Surgen interrogantes respecto a la farmacocinética de este compuesto, y se reconoce que su biodisponibilidad es limitada; además, la heterogeneidad de formulaciones y dosis utilizadas dificulta la evaluación óptima de este aspecto. Por otro lado, los estudios han demostrado que la cúrcuma es bien tolerada y no se ha asociado con eventos adversos importantes, salvo en casos aislados que requieren una mayor investigación para establecer una relación causal. Además, se encontró que este compuesto puede ser administrado de manera segura con ciertos fármacos utilizados en quimioterapia, debido a que no incrementa la toxicidad ni altera su farmacocinética; de hecho, se han obtenido resultados positivos al combinar la cúrcuma con el tratamiento estándar de cáncer colorrectal, de páncreas y de estómago; además, se ha demostrado su utilidad en el manejo y prevención de la mucositis oral y el síndrome de mano-pie, inducidos por algunas de las actuales líneas de radioterapia y quimioterapia disponibles. Asimismo, este elemento parece ser útil para potenciar la sensibilidad a la radiación, mejorando de esta manera la respuesta a este tratamiento de diversos tipos de cáncer. En cambio, no se encontraron beneficios en el tratamiento y prevención de eventos como la dermatitis y la anorexia; y, no se evidenció que presente utilidad en el manejo del cáncer de próstata; al contrario se encontraron resultados negativos, aunque no fueron significativos, por lo que se requiere evaluar el efecto de la cúrcuma en este tipo de cáncer más a fondo y explorar los mecanismos involucrados. No se puede recomendar su uso debido a que la mayoría de investigaciones presenta un nivel de calidad de evidencia bajo; sin embargo, los hallazgos de estos estudios y las propiedades de la cúrcuma que respaldan su potencial terapéutico, proporcionan un refuerzo al interés de la comunidad médica de continuar investigando este compuesto.

7.2. Recomendaciones

- Se recomienda llevar a cabo una evaluación de las propiedades anticancerígenas de otros componentes bioactivos de la cúrcuma, además de la curcumina, e investigar los mecanismos subyacentes a las mismas.
- En el futuro, sería pertinente que se lleven a cabo estudios comparativos de distintas dosis y formulaciones de la cúrcuma, con el objetivo de identificar los efectos reales de dichas variaciones, y su relación con el impacto del uso de esta planta en pacientes con cáncer.
- Es necesario investigar y desarrollar formulaciones que potencien la biodisponibilidad de los componentes activos de la cúrcuma, para evaluar de manera óptima sus efectos benéficos en el manejo de las enfermedades oncológicas.
- Es importante que en investigaciones posteriores se realicen análisis rigurosamente controlados de los niveles plasmáticos de los principios activos de la cúrcuma, con el propósito de obtener una evaluación precisa de la biodisponibilidad de cada uno de ellos.
- Se sugiere que los futuros ensayos clínicos que investiguen las propiedades de este componente en el tratamiento del cáncer, empleen muestras más grandes y representativas de la población objetivo.
- Es imperativo realizar estudios que evalúen los beneficios de la cúrcuma en el manejo del cáncer, específicamente en la población ecuatoriana; con el fin de obtener resultados que reflejen la realidad en nuestro entorno, y permitan establecer una base científica sólida para la toma de decisiones clínicas y nutricionales.
- Se aconseja encarecidamente a los pacientes que estén contemplando el uso de la cúrcuma como complemento a su terapia contra el cáncer, consulten con su médico antes de iniciar el consumo.

Referencias

1. Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. J Epidemiol Glob Health [Internet]. Diciembre de 2019 [citado 11 de octubre de 2022]; 9(4):217-22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7310786/>
2. Ministerio de Salud Pública. Diagnóstico y detección oportunas son claves para mejorar calidad de vida de pacientes con cáncer – Ministerio de Salud Pública [Internet]. [citado 10 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/diagnostico-y-deteccion-oportunas-son-claves-para-detectar-el-cancer/>
3. Zeng Y. Advances in mechanism and treatment strategy of cancer. Cell Mol Biol [Internet]. 15 de mayo de 2018 [citado 11 de octubre de 2022];64(6):1-3. Disponible en: <https://www.cellmolbiol.org/index.php/CMB/article/view/2231>
4. Sauter ER. Cancer prevention and treatment using combination therapy with natural compounds. Expert Rev Clin Pharmacol [Internet]. 3 de marzo de 2020 [citado 11 de octubre de 2022];13(3):265-85. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17512433.2020.1738218>
5. Giordano A, Tommonaro G. Curcumin and Cancer. Nutrients [Internet]. 5 de octubre de 2019 [citado 11 de octubre de 2022];11(10):2376. Disponible en:
6. Cancer today [Internet]. [citado 20 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6835707/http://gco.iarc.fr/today/home>
7. Campoverde F, Campoverde N. La tasa de Mortalidad General del Ecuador del INEC subestima erróneamente al Cáncer. Oncol Guayaquil [Internet]. 2020;178-91. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/dr.felipe.campoverde@hotmail.es>
8. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. A Cancer Journal for Clinicians [Internet]. 12 Septiembre 2018 [citado 20 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21492>
9. Sultana S, Munir N, Mahmood Z, Riaz M, Akram M, Rebezov M, et al. Molecular targets for the management of cancer using Curcuma longa Linn. phytoconstituents: A Review. Biomed Pharmacother [Internet]. 1 de marzo de 2021 [citado 1. Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. J Epidemiol Glob Health [Internet]. Diciembre de 2019 [citado 11 de octubre de 2022]; 9(4):217-22. Disponible en:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7310786/>
2. Ministerio de Salud Pública. Diagnóstico y detección oportunas son claves para mejorar calidad de vida de pacientes con cáncer – Ministerio de Salud Pública [Internet]. [citado 10 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/diagnostico-y-deteccion-oportunas-son-claves-para-detectar-el-cancer/20-de-octubre-de-2022>; 135:111078. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332220312713>
 10. Shanmugam MK, Rane G, Kanchi MM, Arfuso F, Chinnathambi A, Zayed ME, et al. The Multifaceted Role of Curcumin in Cancer Prevention and Treatment. *Molecules* [Internet]. 5 de febrero de 2015 [citado 20 de octubre de 2022] ;20(2):2728-69. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6272781/><https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6272781/>
 11. Zhang Z, Li X, Sang S, McClements DJ, Chen L, Long J, et al. Polyphenols as Plant-Based Nutraceuticals: Health Effects, Encapsulation, Nano-Delivery, and Application. *Foods Basel Switz* [Internet]. 23 de julio de 2022 [citado 20 de octubre de 2022];11(15):2189. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/foods11152189>
 12. Karaboga A, Uzunhisarcıklı E, Yerer MB, Bishayee A. The golden spice curcumin in cancer: A perspective on finalized clinical trials during the last 10 years. *J Cancer Res Ther* [Internet]. Marzo de 2022 [citado 20 de octubre de 2022];18(1):19. Disponible en: https://journals.lww.com/cancerjournal/Fulltext/2022/18010/The_golden_spice_curcumin_in_cancer__A_perspective.3.aspx
 13. Pucci C, Martinelli C, Ciofani G. Innovative approaches for cancer treatment: current perspectives and new challenges. *Ecancermedalscience* [Internet]. 10 de septiembre de 2019 [citado 20 de octubre de 2022]; 13:961. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6753017/>
 14. Tan BL, Norhaizan ME. Curcumin Combination Chemotherapy: The Implication and Efficacy in Cancer. *Molecules* [Internet]. 10 de julio de 2019 [citado 20 de octubre de 2022]; 24(14):2527. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6680685/>
 15. Sirat HM, Lee LM. Chemical Components of the Rhizome Oil of Curcuma Heyneana Val. *Malays J Sci* [Internet]. 24 de diciembre de 2009 [citado 20 de octubre de 2022]; 28(3):232-328. Disponible en: <https://ejournal.um.edu.my/index.php/MJS/article/view/7640>

16. Restrepo C, Estrada-López H, Saumett-España H. Nutraceuticos Y Alimentos Funcionales: Una Revisión De Oportunidades [Internet]. En 2017 [citado 20 de octubre de 2022]. p. 141-78. Disponible en: DOI: 10.17081/bonga.2204.c5
17. Sachdeva V, Roy A, Bharadvaja N. Current Prospects of Nutraceuticals: A Review. Curr Pharm Biotechnol [Internet]. 2020 [citado 27 de octubre de 2022]; 21(10):884-96. Disponible en: 10.2174/1389201021666200130113441
18. Ansar S, Jilani S, Abbasi H, Siraj M binth, Hashimi A, Ahmed Y, et al. Curcuma longa: A treasure of medicinal properties. Cellmed [Internet]. 2020 [citado 20 de octubre de 2022];10(2):9.1-9.7. Disponible en: <http://koreascience.or.kr/article/JAKO202016151582923.page>
19. Kotha RR, Luthria DL. Curcumin: Biological, Pharmaceutical, Nutraceutical, and Analytical Aspects. Molecules. 13 de agosto de 2019 [citado 20 de octubre de 2022]; 24(16):2930. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6720683/>
20. Jayaprakasha G, Jagan L, Rao L, Sakariah KS. Chemistry and biological activities of Curcuma longa. J Food Sci Technol [Internet]. 1 de enero de 2005 [citado 22 de octubre de 2022]; 20:1-16. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924224405002049>
21. Zhou H, Beevers CS, Huang S. Targets of curcumin. Curr Drug Targets [Internet]. 1 de marzo de 2011 [citado 22 de octubre de 2022];12(3):332-47. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3025067/>
22. Cosquillo-Rafael MF, Placencia-Medina MD, Miranda-Tomasevich TY, Moreno-Hinojosa M, Retuerto-Figueroa MG. Efecto citotóxico y genotóxico in vitro del extracto crudo y etanólico del rizoma de Curcuma longa L. Rev Peru Med Exp Salud Pública [Internet]. 13 de noviembre de 2020 [citado 23 de octubre de 2022]; 454-61. Disponible en: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/4817>
23. Aztatzi-Ruggerio L, Granados-Balbuena SY, Juárez-Flores MA, Ocaranza-Sánchez E. Cúrcuma, la raíz de oro: aplicaciones y beneficios a la salud. Frontera Biotecnológica [Internet]. Enero de 2020 [citado 23 de octubre de 2022]. Disponible en: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjW7MeUu7H_AhW6goQIHUYZBnkQFnoECAgQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.revistafronterabiotecnologica.cibatlaxcala.ipn.mx%2Fvolumen%2Fvol15%2Fpdf%2Fvol-15-1.pdf&usg=AOvVaw3-BowMtow2NjbxL4xzn1Ei
24. Bhowmik D, Kumar K, Chandira M, Jayakar B. Turmeric: A Herbal and Traditional Medicine. Arch Appl Sci Res [Internet]. 30 de noviembre de 2008 [citado 23 de octubre

- de 2022]; 1. Disponible en: <https://www.scholarsresearchlibrary.com/abstract/turmeric-a-herbal-and-traditional-medicine-915.html>
25. Saiz de Cos P, Pérez-Urria E. Cúrcuma I (*Curcuma longa* L.) [Internet]. 2014 [citado 23 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/27836/>
26. Orellana-Paucar AM, Machado-Orellana MG. Pharmacological Profile, Bioactivities, and Safety of Turmeric Oil. *Mol Basel Switz* [Internet]. 9 de agosto de 2022 [citado 06 de Junio de 2023] ;27(16):5055. Disponible en: [10.3390/molecules27165055](https://doi.org/10.3390/molecules27165055)
27. Sharifi-Rad J, Rayess YE, Rizk AA, Sadaka C, Zgheib R, Zam W, et al. Turmeric and Its Major Compound Curcumin on Health: Bioactive Effects and Safety Profiles for Food, Pharmaceutical, Biotechnological and Medicinal Applications. *Front Pharmacol* [Internet]. 15 de septiembre de 2020 [citado 25 de Noviembre de 2022]; 11:01021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7522354/>
28. Zia A, Farkhondeh T, Pourbagher-Shahri AM, Samarghandian S. The role of curcumin in aging and senescence: Molecular mechanisms. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 1 de febrero de 2021 [citado 30 de enero de 2023]; 134:111119. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111119>
29. Memarzia A, Khazdair MR, Behrouz S, Gholamnezhad Z, Jafarnejhad M, Saadat S, et al. Experimental and clinical reports on anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory effects of *Curcuma longa* and curcumin, an updated and comprehensive review. *BioFactors Oxf Engl* [Internet]. mayo de 2021 [citado 30 de Enero de 2023];47(3):311-50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33606322/>
30. ¿Qué es el cáncer? [Internet]. [citado 23 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/como-comprender-su-agnostico/que-es-el-cancer.html>
31. Yin W, Wang J, Jiang L, James Kang Y. Cancer and stem cells. *Exp Biol Med* [Internet]. agosto de 2021 [citado 23 de enero de 2023]; 246(16):1791-801. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8381702/>
32. Bhutia SK, Mukhopadhyay S, Sinha N, Das DN, Panda PK, Patra SK, et al. Autophagy: Cancer's Friend or Foe? *Adv Cancer Res* [Internet]. 2013 [citado 23 de octubre de 2022]; 118:61-95. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4349374/>
33. Cancer [Internet]. 2022 [citado 23 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

34. Iyengar NM, Gucalp A, Dannenberg AJ, Hudis CA. Obesity and Cancer Mechanisms: Tumor Microenvironment and Inflammation. *J Clin Oncol* [Internet]. 10 de diciembre de 2016 [citado 23 de octubre de 2022];34(35):4270-6.
35. Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health* [Internet]. 1 de febrero de 2020 [citado 23 de octubre de 2022]; 8(2):e180-90. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(19\)30488-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(19)30488-7/fulltext)
36. Cancer and obesity [Internet]. [citado 30 de enero de 2023]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/obesity/home>
37. Cancers Attributable to Infections [Internet]. [citado 30 de enero de 2023]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/causes/infections/tools-bars?mode=2&sex=0&population=who&country=4&continent=0&agent=0&cancer=0&key=attr_cases&lock_scale=0&nb_results=10
38. Cancer and Alcohol [Internet]. [citado 30 de enero de 2023]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/causes/alcohol/home>
39. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics [Internet], 2023 [citado 23 de octubre de 2022]. *CA Cancer J Clin*. 2023;73(1):17-48. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21763>
40. ¿Qué es el cáncer? - NCI [Internet]. 1980 [citado 23 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
41. Sánchez N. Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 1 de julio de 2013 [citado 23 de octubre de 2022]; 24(4):553-62. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-conociendo-comprendiendo-celula-cancerosa-fisiopatologia-S071686401370659X>
42. Signs and Symptoms of Cancer | Do I Have Cancer? [Internet]. [citado 29 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/signs-and-symptoms-of-cancer.html>
43. Lewandowska AM, Lewandowski T, Rudzki M, Rudzki S, Laskowska B. Cancer prevention – review paper. *Ann Agric Environ Med* [Internet]. 18 de marzo de 2021 [citado 23 de enero de 2023]; 28(1):11-9. Disponible en: <https://www.aaem.pl/Cancer-prevention-review-paper,116906,0,2.html>
44. Agudo A, Atalah E, López - Carrillo L, Narvarro A. Nutrición y Cáncer. Madrid: Panamericana [Internet]; 2016 [citado 06 de noviembre de 2023]. 205 p. Disponible en:

- <https://visorweb.utpl.edu.ec/library/publication/nutricion-y-cancer-lo-que-la-ciencia-nos-ensena-1658848215>
45. Divella R, Daniele A, Savino E, Paradiso A. Anticancer Effects of Nutraceuticals in the Mediterranean Diet: An Epigenetic Diet Model. *Cancer Genomics Proteomics* [Internet]. 3 de julio de 2020 [citado 23 de octubre de 2023]; 17(4):335-50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7367609/>
 46. Hübner J, Beckmann M, Follmann M, Nothacker M, Prott FJ, Wörmann B, et al. Complementary Medicine in the Treatment of Cancer Patients. *Dtsch Arzteblatt Int* [Internet]. 1 de octubre de 2021 [citado 06 de octubre de 2023]; 118(39):654-9. Disponible en: [10.3238/arztebl.m2021.0277](https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0277)
 47. A MA Mañé JM, Barceló R, Viteri. Introducción al tratamiento oncológico: [Internet]. [citado 6 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=36131>
 48. Hughes JR, Parsons JL. FLASH Radiotherapy: Current Knowledge and Future Insights Using Proton-Beam Therapy. *Int J Mol Sci* [Internet]. 5 de septiembre de 2020 [citado 6 de noviembre de 2022]; 21(18):6492. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7556020/>
 49. Tsimberidou AM, Fountzilas E, Nikanjam M, Kurzrock R. Review of Precision Cancer Medicine: Evolution of the Treatment Paradigm. *Cancer Treat Rev* [Internet]. Junio de 2020 [citado 6 de noviembre de 2022]; 86:102019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7272286/>
 50. Papież MA, Krzyściak W. Biological Therapies in the Treatment of Cancer—Update and New Directions. *Int J Mol Sci* [Internet]. 28 de octubre de 2021 [citado 8 de noviembre de 2022]; 22(21):11694. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8583892/>
 51. Guerra-Martín MD, Tejedor-Bueno MS, Correa-Casado M. Effectiveness of Complementary Therapies in Cancer Patients: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 24 de enero de 2021 [citado 8 de noviembre de 2022]; 18(3):1017. Disponible en: [10.3390/ijerph18031017](https://doi.org/10.3390/ijerph18031017)
 52. Xiang Y, Guo Z, Zhu P, Chen J, Huang Y. Traditional Chinese medicine as a cancer treatment: Modern perspectives of ancient but advanced science. *Cancer Med* [Internet]. 3 de abril de 2019 [citado 6 de noviembre de 2022]; 8(5):1958-75. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30945475/>
 53. Deng G. Integrative Medicine Therapies for Pain Management in Cancer Patients.

- Cancer J Sudbury Mass [Internet]. Octubre de 2019 [citado 6 de noviembre de 2022];25(5):343-8. Disponible en: 10.1097/PPO.0000000000000399
54. Mantilla I. Cuenca, la ciudad pegada a su geografía [Internet]. El Comercio. 2021 [citado 4 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.elcomercio.com/tendencias/sociedad/cuenca-ciudad-pegada-geografia-ecuador.html>
55. Conoce Cuenca | Turismo Cuenca Ecuador [Internet]. [citado 4 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://cuenca.com.ec/es/conoce-cuenca>
56. Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. Cir Esp [Internet]. 1 de febrero de 2014 [citado 4 de mayo de 2023]; 92(2):82-8. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-articulo-sistema-grade-clasificacio-n-calidad-evidencia-S0009739X13003394>
57. Jeon Y, Sym SJ, Yoo BK, Baek JH. Long-term Survival, Tolerability, and Safety of First-Line Bevacizumab and FOLFIRI in Combination With Ginsenoside-Modified Nanostructured Lipid Carrier Containing Curcumin in Patients With Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. Integr Cancer Ther [Internet]. 2022 [citado 4 de mayo de 2023]; 21:15347354221105498. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/15347354221105498>
58. Delavarian Z, Pakfetrat A, Ghazi A, Jaafari MR, Homaei Shandiz F, Dalirsani Z, et al. Oral administration of nanomicelle curcumin in the prevention of radiotherapy-induced mucositis in head and neck cancers. Spec Care Dent Off Publ Am Assoc Hosp Dent Acad Dent Handicap Am Soc Geriatr Dent [Internet]. Marzo de 2019 [citado 30 de enero de 2023]; 39(2):166-72. Disponible en: 10.1111/scd.12358
59. Saadipoor A, Razzaghdoust A, Simforoosh N, Mahdavi A, Bakhshandeh M, Moghadam M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase II trial of nanocurcumin in prostate cancer patients undergoing radiotherapy. Phytother Res PTR [Internet]. Febrero de 2019 [citado 30 de enero de 2023];33(2):370-8. Disponible en: 10.1002/ptr.6230
60. Zhu ZY, Xue JX, Yu LX, Bian WH, Zhang YF, Sohn KC, et al. Reducing postsurgical exudate in breast cancer patients by using San Huang decoction to ameliorate inflammatory status: a prospective clinical trial. Curr Oncol Tor Ont [Internet]. Diciembre de 2018 [citado 30 de enero de 2023]; 25(6):e507-15. Disponible en: 10.3747/co.25.4108
61. Fani Pakdel A, Hatami A, Salek R, Taghizadeh-Kermani A, Javadinia SA, Ghorbani A.

- Effects of a polyherbal formulation on the quality of life and survival of patients with common upper gastrointestinal cancers: A randomized placebo-controlled trial. *Avicenna J Phytomedicine* [Internet]. 1 de noviembre de 2021 [citado 30 de enero de 2023]; 11(6):566-75. Disponible en: https://ajp.mums.ac.ir/article_18132.html
62. Shah S, Rath H, Sharma G, Senapati SN, Mishra E. Effectiveness of curcumin mouthwash on radiation-induced oral mucositis among head and neck cancer patients: A triple-blind, pilot randomised controlled trial. *Indian J Dent Res Off Publ Indian Soc Dent Res* [Internet]. 2020 [citado 30 de enero de 2023]; 31(5):718-27. Disponible en: 10.4103/ijdr.IJDR_822_18
63. Greil R, Greil-Ressler S, Weiss L, Schönlieb C, Magnes T, Radl B, et al. A phase 1 dose-escalation study on the safety, tolerability and activity of liposomal curcumin (Lipocurc™) in patients with locally advanced or metastatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* [Internet]. Octubre de 2018 [citado 30 de enero de 2023]; 82(4):695-706. Disponible en: 10.1007/s00280-018-3654-0
64. Wolf J, Gewandter JS, Bautista J, Heckler CE, Strasser J, Dyk P, et al. Utility of topical agents for radiation dermatitis and pain: a randomized clinical trial. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer* [Internet]. Julio de 2020 [citado 30 de enero de 2023]; 28(7):3303-11. Disponible en: 10.1007/s00520-019-05166-5
65. Passildas-Jahanmohan J, Eymard JC, Pouget M, Kwiatkowski F, Van Praagh I, Savareux L, et al. Multicenter randomized phase II study comparing docetaxel plus curcumin versus docetaxel plus placebo in first-line treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer Med* [Internet]. Abril de 2021 [citado 30 de enero de 2023]; 10(7):2332-40. Disponible en: 10.1002/cam4.3806
66. Howells LM, Iwuji COO, Irving GRB, Barber S, Walter H, Sidat Z, et al. Curcumin Combined with FOLFOX Chemotherapy Is Safe and Tolerable in Patients with Metastatic Colorectal Cancer in a Randomized Phase IIa Trial. *J Nutr* [Internet]. 1 de julio de 2019 [citado 30 de enero de 2023]; 149(7):1133-9. Disponible en: 10.1093/jn/nxz029
67. Universitat Politècnica De València E. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre el riesgo asociado al consumo de complementos alimenticios que contienen curcumina como ingrediente. *Ing Agua* [Internet]. 29 de septiembre de 2014 [citado 30 de enero de 2023]; 18(1):ix. Disponible en: <http://polipapers.upv.es/index.php/IA/article/view/3293>
68. Gbolahan OB, O'Neil BH, McRee AJ, Sanoff HK, Fallon JK, Smith PC, et al. A phase I evaluation of the effect of curcumin on dose-limiting toxicity and pharmacokinetics of

- irinotecan in participants with solid tumors. Clin Transl Sci [Internet]. Mayo de 2022 [citado 30 de enero de 2023]; 15(5):1304-15. Disponible en: 10.1111/cts.13250
69. Basak SK, Bera A, Yoon AJ, Morselli M, Jeong C, Tosevska A, et al. A randomized, phase 1, placebo-controlled trial of APG-157 in oral cancer demonstrates systemic absorption and an inhibitory effect on cytokines and tumor-associated microbes. Cancer [Internet]. 15 de abril de 2020 [citado 30 de enero de 2023]; 126(8):1668-82. Disponible en: 10.1002/cncr.32644
70. Ávila-Gálvez MÁ, González-Sarrías A, Martínez-Díaz F, Abellán B, Martínez-Torrano AJ, Fernández-López AJ, et al. Disposition of Dietary Polyphenols in Breast Cancer Patients' Tumors, and Their Associated Anticancer Activity: The Particular Case of Curcumin. Mol Nutr Food Res [Internet]. Junio de 2021 [citado 30 de enero de 2023]; 65(12):e2100163. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mnfr.202100163>
71. Vijayakumar A, Baskaran R, Maeng HJ, Yoo BK. Ginsenoside improves physicochemical properties and bioavailability of curcumin-loaded nanostructured lipid carrier. Arch Pharm Res [Internet]. Julio de 2017 [citado 30 de enero de 2023]; 40(7):864-74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28712035/>
72. Shaikh SB, Najar MA, Prasad TSK, Bhandary YP. Comparative protein profiling reveals the inhibitory role of curcumin on IL-17A mediated minichromosome maintenance (MCM) proteins as novel putative markers for acute lung injury in vivo. Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother [Internet]. Septiembre de 2021 [citado 30 de enero de 2023]; 141:111715. Disponible en: 10.1016/j.biopha.2021.111715
73. Nutrition C for FS and A. GRAS Notice Inventory [Internet]. FDA. FDA; 2022 [citado 4 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.fda.gov/food/generally-recognized-safe-gras/gras-notice-inventory>
74. Martínez N, Herrera M, Frías L, Provencio M, Pérez-Carrión R, Díaz V, et al. A combination of hydroxytyrosol, omega-3 fatty acids and curcumin improves pain and inflammation among early stage breast cancer patients receiving adjuvant hormonal therapy: results of a pilot study. Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex [Internet]. Abril de 2019 [citado 30 de enero de 2023]; 21(4):489-98. Disponible en: 10.1007/s12094-018-1950-0
75. Chaiworramukkul A, Seetalarom K, Saichamchan S, Prasongsook N. A Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Phase IIa Study: Evaluating the Effect of Curcumin for Treatment of Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome in Solid Cancer Patients. Asian Pac

- J Cancer Prev APJCP [Internet]. 1 de julio de 2022 [citado 30 de enero de 2023]; 23(7):2333-40. Disponible en: 10.31557/APJCP.2022.23.7.2333
76. Van Die MD, Williams SG, Emery J, Bone KM, Taylor JMG, Lusk E, et al. A Placebo-Controlled Double-Blinded Randomized Pilot Study of Combination Phytotherapy in Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *The Prostate* [Internet]. 2017 [citado 30 de enero de 2023]; 77(7):765-75. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pros.23317>
77. Saghatelian T, Tananyan A, Janoyan N, Tadevosyan A, Petrosyan H, Hovhannisyan A, et al. Efficacy and safety of curcumin in combination with paclitaxel in patients with advanced, metastatic breast cancer: A comparative, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytomedicine* [Internet]. 15 de abril de 2020 [citado 30 de enero de 2023]; 70:153218. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944711320300507>
78. Pastorelli D, Fabricio ASC, Giovanis P, D'Ippolito S, Fiduccia P, Soldà C, et al. Phytosome complex of curcumin as complementary therapy of advanced pancreatic cancer improves safety and efficacy of gemcitabine: Results of a prospective phase II trial. *Pharmacol Res* [Internet]. Junio de 2018 [citado 30 de enero de 2023]; 132:72-9. Disponible en: 10.1016/j.phrs.2018.03.013
79. Scontre VA, Martins JC, de Melo Sette CV, Mutti H, Cubero D, Fonseca F, et al. Curcuma longa (Turmeric) for Prevention of Capecitabine-Induced Hand-Foot Syndrome: A Pilot Study. *J Diet Suppl* [Internet]. 3 de septiembre de 2018 [citado 30 de enero de 2023]; 15(5):606-12. Disponible en: 10.1080/19390211.2017.1366387
80. Choi YH, Han DH, Kim SW, Kim MJ, Sung HH, Jeon HG, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the role of curcumin in prostate cancer patients with intermittent androgen deprivation. *The Prostate* [Internet]. Mayo de 2019 [citado 30 de enero de 2023]; 79(6):614-21. Disponible en: 10.1002/pros.23766
81. Arun P, Sagayaraj A, Azeem Mohiyuddin SM, Santosh D. Role of turmeric extract in minimising mucositis in patients receiving radiotherapy for head and neck squamous cell cancer: a randomised, placebo-controlled trial. *J Laryngol Otol* [Internet]. 7 de febrero de 2020 [citado 30 de enero de 2023]; 1-6. Disponible en: 10.1017/S0022215120000316
82. Kia SJ, Basirat M, Saedi HS, Arab SA. Effects of nanomicelle curcumin capsules on prevention and treatment of oral mucositis in patients under chemotherapy with or without head and neck radiotherapy: a randomized clinical trial. *BMC Complement Med Ther* [Internet]. 14 de septiembre de 2021 [citado 30 de enero de 2023]; 21(1):232.

Disponible en: 10.1186/s12906-021-03400-4

83. Hewlings SJ, Kalman DS. Curcumin: A Review of Its' Effects on Human Health. Foods [Internet]. 22 de octubre de 2017 [citado 30 de enero de 2023]; 6(10):92. Disponible en: 10.3390/foods6100092
84. Zhou H, Li XM, Meinkoth J, Pittman RN. Akt Regulates Cell Survival and Apoptosis at a Postmitochondrial Level. J Cell Biol [Internet]. 30 de octubre de 2000 [citado 30 de enero de 2023]; 151(3):483-94.
85. Ryan Wolf J, Heckler CE, Guido JJ, Peoples AR, Gewandter JS, Ling M, et al. Oral curcumin for radiation dermatitis: a URCC NCORP study of 686 breast cancer patients. Support Care Cancer [Internet]. 1 de mayo de 2018 [citado 30 de enero de 2023]; 26(5):1543-52. Disponible en: 10.1007/s00520-017-3957-4
86. Hidayat YM, Wagey F, Suardi D, Susanto H, Laihad BJ, Tobing MDL. Analysis of Curcumin as a Radiosensitizer in Cancer Therapy with Serum Survivin Examination: Randomised Control Trial. Asian Pac J Cancer Prev APJCP [Internet]. 1 de enero de 2021 [citado 30 de enero de 2023]; 22(1):139-43. Disponible en: 10.31557/APJCP.2021.22.1.139
87. Estadísticas importantes sobre el cáncer de próstata [Internet]. [citado 4 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-prostata/acerca/estadisticas-clave.html>
88. Zaidi A, Lai M, Cavenagh J. Long-term stabilisation of myeloma with curcumin. BMJ Case Rep [Internet]. 16 de abril de 2017 [citado 30 de enero de 2023]; 2017:bcr2016218148. Disponible en: 10.1136/bcr-2016-218148