

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**ASPECTOS NUTRICIONALES PARA LA PREVENCIÓN DE CÁNCER DE MAMA EN
MUJERES**

MONOGRAFÍA

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

Kathya Paola Galdámez Orellana
Mellisa Betzabé Chún Villatoro

Médico y Cirujano

Guatemala, septiembre del 2021



COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
COTRAG 2021



El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG–, de la **Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, hacen constar que las estudiantes:

1. KATHYA PAOLA GALDÁMEZ ORELLANA 200721232 2382689420113
2. MELLISA BETZABÉ CHÚN VILLATORO 201317803 2541935870101

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía titulado:

**ASPECTOS NUTRICIONALES PARA LA PREVENCIÓN
DEL CÁNCER DE MAMA EN MUJERES**

Trabajo asesorado por la Dra. Aída Guadalupe Barrera Pérez y revisado por la Dra. Mayary Guerra Silva, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

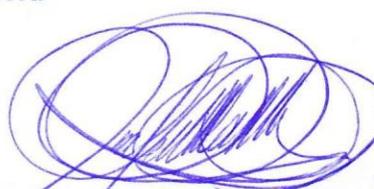
ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el cuatro de OCTUBRE de dos mil veintiuno


Dra. Magda Francisca Velásquez Tohon
Coordinadora



FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
DECANO


Vo.Bo.
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva PhD
Decano



COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
COTRAG 2021



La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la **Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, HACE CONSTAR que las estudiantes:

1. KATHYA PAOLA GALDÁMEZ ORELLANA 200721232 2382689420113
2. MELLISA BETZABÉ CHÚN VILLATORO 201317803 2541935870101

Presentaron el trabajo de graduación en la modalidad de Monografía, titulado:

**ASPECTOS NUTRICIONALES PARA LA PREVENCIÓN
DEL CÁNCER DE MAMA EN MUJERES**

El cual ha sido revisado y aprobado por la **Dra. Mónica Ninet Rodas González**, profesora de esta Coordinación, al establecer que cumplen con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el cuatro de octubre del año dos mil veintiuno.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora

Guatemala, 4 de octubre del 2021

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Dra. Velásquez:

Le informamos que nosotras:

1. KATHYA PAOLA GALDÁMEZ ORELLANA
2. MELLISA BETZABÉ CHÚN VILLATORO





Presentamos el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA titulada:

**ASPECTOS NUTRICIONALES PARA LA PREVENCIÓN
DEL CÁNCER DE MAMA EN MUJERES**

Del cual el asesor y revisora se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesora: Dra. Aída Guadalupe Barrera Pérez



Aída G. Barrera P.
MSc en Alimentación y Nutrición
Edu. 11/08

Revisora: Dra. Mayary Guerra Silva



Dra. Mayary Guerra Silva
Médica y Cirujana
Colegiado: 20,033

Reg. de personal 2190342

Dedicatoria

- A Dios** Por brindarnos la vida y la sabiduría necesaria para lograr cumplir este sueño.
- A Guatemala** Porque nos impulsas a esforzarnos cada día más para hacer de ti un mejor país.
- A nuestros padres** Por su apoyo incondicional en nuestras vidas. Siempre serán nuestra inspiración.
- A nuestra familia** Por ser de importante influencia en nuestras carreras.
- A nuestros amigos** Por el apoyo brindado y las experiencias vividas a lo largo de la carrera.

Agradecimientos

Dra. Aída Barrera

A nuestra asesora de monografía por habernos brindado la oportunidad de recurrir a su capacidad y conocimiento, así como también habernos tenido toda la paciencia del mundo para guiarnos durante todo el desarrollo de la monografía.

Dra. Mayary Guerra

A nuestra revisora por dirigir la elaboración de esta monografía con admirable vocación y dedicación, quien nos apoyó en perfeccionar y presentar este trabajo.

Dra. Mónica Rodas

Agradecemos su colaboración para que este trabajo fuera llevado a cabo de la mejor forma.

Índice

Prólogo	
Introducción.....	i
Objetivos	iii
Métodos y técnicas.....	iv
Contenido temático	
Capítulo 1. Epigenética	1
Capítulo 2. Suplementos nutricionales.....	9
Capítulo 3. Tipos de dietas	42
Capítulo 4. Análisis.....	61
Conclusiones.....	66
Recomendaciones.....	67
Referencias bibliográficas	68
Anexos	84

Índice de tablas

Tabla 1. Propiedades de los micronutrientes: vitaminas	10
Tabla 2. Propiedades de los macronutrientes: carbohidratos	13
Tabla 3. Propiedades de los macronutrientes: minerales	15
Tabla 4. Propiedades de los macronutrientes: ácidos grasos	18
Tabla 5. Propiedades de los macronutrientes: polifenoles	19

Índice de abreviaturas

17β-estradiol o E2: estradiol	EA: ácido elágico
ACO: anticonceptivos orales	ECA: ensayos controlados aleatorizados
ADN: ácido desoxirribonucleico	EGCG: epigallocatequina-3-galato
ADNc: ADN complementario	ENT: enfermedades no transmisibles
AGCC: ácidos grasos de cadena corta	EPA: ácido eicosapentanoico
AL: ácido linoleico	ER-: receptor de estrógenos negativo
ALA: ácido alfa-linolénico	ER+: receptor de estrógenos positivo
ARN: ácido ribonucleico	FAS: ácido graso sintasa
ATP: adenosín trifosfato	FEN ó 4-HPR: fenretinida
ATRA: ácido todo-trans-retinoico	FXR: del receptor X farnesoide
BCSC: células madre del cáncer de mama	GCA: glucocolato
BITC: isotiocianato de bencilo	GCO: Observatorio Global de Cáncer
Cav-1: caveolina-1	GL: carga glucémica
CDCA: quenodesoxicolato	GPx: glutatión peroxidasa
CHO: carbohidratos	GTP: polifenoles del té verde
COX: ciclooxigenasa	HA: aminas heterocíclicas
CQI: índice de calidad de carbohidratos	HDAC1: histona desacetilasa 1
CUR: curcumina	HER2/neu: el receptor dos del factor de crecimiento epidérmico humano
DAM: dieta Atkins modificada	HIF-1α: factor inducible por hipoxia
DBIG: dieta de bajo índice glicémico	IG: índice glucémico
DHA: ácido docosahexaenoico	IMC: índice de masa corpora
DM: dieta mediterránea	
DNMT1: ADN metiltransferasa 1	
DP: dieta paleolítica o dieta Paleo	

ITC: isotiocianatos

KD: dieta cetogénica

LCD: dieta baja en carbohidratos

lmcR: ARN no codificante largo

LOX: lipooxigenasa

LTB4: leucotrieno B4

LXR: receptor X del hígado

MAP: Mastes Amino Acid Pattern

miR: ARN no codificante micro

NMU: N-metil-N-nitrosourea

OMS: Organización mundial de la salud

PAH: hidrocarburos aromáticos policíclicos

PCR: proteína C reactiva

PGE2: prostaglandina E2

PPAR: receptor activado por proliferador de peroxisoma

PTEN: fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa

PUFA: ácidos grasos poliinsaturados

RA: ácido retinoico

RARE: elemento de respuesta del ácido retinoico

RAR α : receptor de ácido retinoico α

RAR β : receptor de ácido retinoico β

RE: receptores de estrógeno

ROS: especies reactivas de oxígeno

RP: receptor de progesterona

SCVT: transportadores de vitamina C dependiente de sodio

SD: dieta estándar saludable

SENC: Sociedad Española de Nutrición Comunitaria

SFN: sulforafano

SHBG: estrógeno vinculado a la globulina

SYNPO2: sinaptopodina 2

TCA: ciclo del ácido tricarbóxico

TCA: taurocolato

TCM: triglicéridos de cadena media

TKTL1: trans-ketolasa-like-1

TNBC: cáncer de mama triple negativo

TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa

TSG: genes supresores de tumores

UNESCO: Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura

USDA: Departamento de Agricultura de EE.UU

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular

β -OHB: β -hidroxibutirato

α GalCer: alfa-galactosilceramida

α -T: RRR- α -tocoferol

α -TEA: análogo de ácido acético ligado a éter

γ -TmT: gamma-tocoferol-metiltransfe



FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación, en manera alguna, implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

Prólogo

En la actualidad son evidentes los cambios en las elecciones alimentarias de las personas.

Las dietas se caracterizan por incluir alimentos de alto contenido calórico y de escaso valor nutricional, altos contenido de azúcares añadidos, grasas trans y consumo de alimentos ultraprocesados.¹ Estas situaciones son conocidos factores de riesgo para el desarrollo de las enfermedades no transmisibles, y dentro ellas, una de las principales causas de muerte es el cáncer.

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más común, representa la principal causa de muerte en mujeres alrededor del mundo.² Uno de los principales elementos para el control y prevención del cáncer de mama reside en el estilo de vida, en especial el componente de la dieta.

Diversos alimentos y tipos de dieta se han estudiado con el fin de explorar sus posibles efectos protectores, algunos suplementos nutricionales han probado ser efectivos para la prevención de enfermedades crónicas y otros son comercializados como protectores para riesgo de cáncer.³⁻⁵ Incluso, se ha creado toda una industria de la belleza, fitness y mercadeo dedicada a la promoción de estos tipos de dieta y suplementos que muchas veces llegan a prometer más de lo que son capaces de cumplir o que no han pasado estrictos controles que evidencien un verdadero factor protector.^{6,7}

Ante esta problemática, las autoras de esta monografía diseñaron una investigación que pretende explorar los tipos de dieta, así como los suplementos nutricionales que se comercializan y suelen incluirse en los regímenes de tratamiento para pacientes con riesgo de cáncer de mama, y su eficacia probada a través de diversos estudios en el mundo, con el fin de contribuir a establecer una postura objetiva sobre el verdadero beneficio que puedan proporcionar a dicha población.

Mayary Guerra Silva

Introducción

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente en mujeres tanto en países desarrollados como en países en desarrollo, con más de 2.2 millones de casos reportados en el año 2020. Aproximadamente 1 de cada 12 mujeres podría desarrollarlo a lo largo de su vida y es la principal causa de muerte.²

La dieta y el estado nutricional balanceado protegen del desarrollo de cáncer de mama, pero la dificultad de establecer una dieta saludable en la población se ve limitada por la industrialización alimentaria, el difícil acceso a los alimentos y suplementos, así como y además por la escasa información e interés por adoptar un estilo de vida saludable.¹ Actualmente, la población tiende a adoptar una dieta de tipo occidental (alta en grasas saturadas, azúcares y alimentos procesados) debido a procesos multifactoriales interconectados por los cambios socioculturales, económicos, de comportamiento individual y estilos de vida; asociado a este cambio de dieta ha aumentado la prevalencia de desarrollar enfermedades no transmisibles (ENT), entre ellas, el cáncer de mama. En la actualidad se ha identificado una relación de protección entre ciertos tipos de dietas con alto contenido de frutas y verduras, como la dieta mediterránea que es un factor protector de diversos tipos de cáncer, incluyendo al cáncer de mama. Con el fin de que el personal de salud tanto médicos, nutriólogos y nutricionistas, se presenta esta monografía para contribuir a que se diseñen dietas que incluyan estas cualidades, que tendrán el carácter preventivo al desarrollo de cáncer de mama.

El cáncer de mama es uno de los cánceres más frecuentes en mujeres; GLOBOCAN reporta el 30.3% de casos prevalentes en los últimos cinco años, que corresponde al primer lugar de la lista a nivel global⁸, la mayor parte de mujeres en el mundo, y en Guatemala, no consumen una dieta saludable, y a través de de redes sociales o del “boca en boca” prolifera todo tipo de información de dietas, alimentos o suplementos nutricionales que evitan el cáncer, mucha de ellas sin fundamento científico. Ante tanta información, a veces contradictoria, muchas pacientes consultan respecto a qué alimentos o suplementos se les recomienda para ayudar a prevenir el cáncer de mama.

Por lo anteriormente expuesto, se ha decidido realizar esta investigación monográfica con el fin de proporcionar a médicos generales y ginecólogos, información actualizada y avalada científicamente, para resolver dudas de sus pacientes y así proveer una recomendación nutricional con la evidencia disponible para disminuir los factores de riesgo modificables a través de la dieta y contribuir a disminuir el desarrollo del cáncer de mama.

La presente investigación documental denominada monografía se ha diseñado para responder a la pregunta general: ¿Cuáles son los aspectos nutricionales que pueden ser factores protectores para la prevención del cáncer de mama? a través de una monografía, que es una investigación documental. Para alcanzar cada uno de los objetivos propuestos, se realizó una estrategia de búsqueda que incluyó la búsqueda de bases de datos médicos en idioma inglés y español del año 2010 al 2020, así como la revisión de libros, revistas en línea, artículos publicados, actas de congreso, informes y sitios web de salud nutricional.

La monografía se compone de cuatro capítulos. En el primer capítulo se expone la acción de los suplementos nutricionales y tipos de dieta en la epigenética del cáncer de mama; en el segundo y tercer capítulo se describen los suplementos nutricionales y tipos de dietas más eficaces para la prevención del cáncer de mama y en el cuarto capítulo se concluye con un análisis, describiendo los suplementos nutricionales y tipos de dieta que han reportado mayor efectividad para la prevención del cáncer de mama. Todo lo anterior con el objetivo de contar con información que permita dilucidar la relación que existe entre suplementos nutricionales, dieta y cáncer de mama.

Objetivos

Objetivo general

Explorar los aspectos nutricionales que pueden ser factores protectores para la prevención de cáncer de mama.

Objetivos específicos

1. Describir la acción de los suplementos nutricionales y tipos de dieta en la epigenética del cáncer de mama.
2. Identificar cuáles son los suplementos nutricionales que pueden ayudar a prevenir el cáncer de mama.
3. Exponer los tipos de dieta que pueden prevenir el cáncer de mama.
4. Describir qué tipo de suplementos nutricionales y tipos de dieta han reportado mayor efectividad para la prevención del cáncer de mama.

Métodos y técnicas

Diseño:

Para el desarrollo de esta investigación se decidió diseñar una investigación documental compilativa con un diseño exploratorio,⁹ ya que busca establecer una relación lógica entre dos fenómenos (aspectos nutricionales y prevención del cáncer de mama).

Metodología de la búsqueda:

La investigación se inició con la formulación de la idea principal. Luego se realizó una búsqueda de información preliminar y se elaboró el árbol de problemas, como base para la definición del título de la investigación “Aspectos nutricionales para la prevención de cáncer de mama en mujeres”. Posteriormente, se procedió a una búsqueda de información relevante para la elaboración del planteamiento del problema y la creación del bosquejo de la monografía.

La siguiente etapa consistió en la selección y recopilación de información por medio de la revisión de fuentes para investigación documental como son: material bibliográfico y literatura en bibliotecas virtuales científicas en inglés y español del año 2010 al año 2020, incluyendo alguna publicación previa al 2010, relevante para el estudio. Para la elaboración del contenido temático, se recopilaron 218 fuentes de información, únicamente 129 cumplieron con los criterios de inclusión (sujetos de estudio mujeres, actualización de los últimos 10 años, la temática de prevención de cáncer de mama, libre acceso en la web, disponibles en idioma español e inglés). De la totalidad de fuentes incluidas, 55 corresponden a fuentes primarias y 74 a fuentes secundarias (ver detalle en anexo 1 y 2). La unidad de estudio analizada fueron mujeres y los grupos de comparación: mujeres que consumen algún tipo de dieta (occidental, mediterránea, cetogénica, vegetariana o paleolítica) y mujeres que consumen suplementos nutricionales para la prevención de cáncer de mama.

Los motores de búsqueda fueron los siguientes: HINARI, Google Académico, PubMed, Scielo, BIREME, EBSCO y de la biblioteca de la Facultad de Ciencias Médicas de la USAC. Para la búsqueda se utilizaron Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) así como sus equivalentes en los *Medical Subject Headings* (MeSH). Los términos de búsqueda establecidos fueron “breast cancer”, “epigenetics”, “dietary supplements”, “diet”, “prevention”, “vitamins”, “minerals”, “carbohydrates”, “fatty acids”, “polyphenols”, “mediterranean diet”, “western diet”, “vegetarianism”,

“paleolithic diet” y “kethogenic diet”, en el anexo 3 se puede encontrar con detalle las estrategias de búsqueda con los descriptores según metabuscador.

La información se organizó utilizando tablas de contenidos y citas bibliográficas, las cuales se ordenaron según los datos obtenidos para ser utilizados en el desarrollo de los distintos capítulos de la monografía. Posteriormente, los estudios se guardaron en el gestor de referencias Mendeley, para su posterior lectura e identificación de la información que se incluyó en la monografía.

Capítulo 1. Epigenética

SUMARIO

- **Epigenética y cáncer de mama**
- **Suplementos nutricionales y la epigenética en el cáncer de mama**
- **Tipos de dietas y la epigenética en el cáncer de mama**

Según la Organización mundial de la salud (OMS), el cáncer de mama es el cáncer más frecuente en las mujeres tanto en países desarrollados como en países en desarrollo. Según datos del Observatorio Global de Cáncer (GCO) el 30.3% de casos prevalentes de los últimos cinco años a nivel mundial, corresponde al cáncer de mama el primer lugar de la lista.⁸ El cáncer de mama está inducido por la acumulación de regulaciones genéticas alteradas, que causa el crecimiento y la expansión celular anormal. A consecuencia de esto, la epigenética juega un papel importante en la tumorigénesis del cáncer de mama.¹⁰

1.1 Epigenética y cáncer de mama

El término epigenética o alteraciones epigenéticas son aquellos cambios hereditarios en la expresión genética que ocurre sin causar ningún cambio en la secuencia del ADN, contribuyendo en proporcionar información del efecto de la organización de la cromatina en la regulación transcripcional y se han presentado como clave en los factores para el desarrollo y el pronóstico del cáncer.¹⁰

Los tumores esporádicos de mama, representan a la mayoría de casos de cáncer de mama, los cuales no se relacionan a mutaciones de la línea germinal en genes supresores de tumores (TSG). En estos se incluyen alteraciones de la metilación del ácido desoxirribonucleico (ADN), modificaciones postraduccionales de cromatina y la expresión de ácido ribonucleico (ARN) no codificante micro (miR) y largo (lncR). Ante la acumulación de “cambios epigenéticos” en los TSG, colaboran con el epigenoma del cáncer, afectando al mismo individuo y generaciones posteriores a él, incluso luego de haber eliminado los estímulos. Los cambios epigenéticos al ser reversibles han ampliado el campo de tratamiento del cáncer.¹¹

1.1.1. Metilación del ADN

Los perfiles de la metilación del ADN se han ido relacionando con la progresión del tumor y con el estado del receptor hormonal. Además, existen modificaciones en las histonas y estrógenos en el cáncer de mama.¹² Los genes supresores de tumores BRCA 1 y P16, así como los genes de la reparación del ADN GSTP1 y CHD1, están relacionados con la metástasis y la invasión, donde se encuentra hipermetilación en los tumores de mama. La alteración epigenética es responsable del silenciamiento transcripcional lo que se evidencia en el gen RASSF1A en los tumores de cáncer de mama.¹⁰

1.1.2. Modificaciones de histonas

Las histonas modificadas han tenido una gran importancia en la actualidad como biomarcadores de pronóstico de cáncer de mama y son un mecanismo principal, responsable de las modificaciones postraduccionales en las colas N-terminales de las histonas, que regulan la estructura de la cromatina y la expresión génica. Las modificaciones se llevan a cabo por la metilación, acetilación, fosforilación, sumoilación, ubiquitinación y poli (ADP)-ribosilación; jugando un papel importante en la tumorigénesis de mama y en la agresividad del pronóstico.¹⁰

1.1.3. Estrógenos y mecanismos epigenéticos

El factor crucial tanto para el pronóstico como para la predicción de la respuesta a la terapia en pacientes con cáncer de mama, es el nivel de expresión de los receptores de estrógeno (RE) en los tumores. Los estrógenos regulan el crecimiento, reproducción y el desarrollo neuronal, sin embargo, la exposición a los niveles altos de estrógeno aumenta la proliferación e incidencia del cáncer de mama. Así mismo, han identificado dos isoformas de RE, RE α y RE β , donde RE α está codificado por el gen ESR1 y RE β está codificado por ESR2. El 80% de los cánceres de mama son RE α positivos, una parte de ellos pierde la expresión de RE durante la progresión del tumor, por lo tanto, se vuelven resistentes a las terapias farmacológicas. En cuanto a la regulación epigenética de ESR2, los estudios son limitados. En un estudio reciente sobre la hipermetilación de RE β en 178 casos de cáncer de mama esporádico y 14 casos de hiperplasia benigna de mama en mujeres chinas se determinó una mayor frecuencia de la metilación del promotor RE β en el 44,9% de los tumores estudiados, en comparación a enfermedades benignas de la mama.¹⁰

1.1.4. Biomarcadores epigenéticos del diagnóstico y pronóstico en el cáncer

“La creciente incidencia y mortalidad por cáncer en todo el mundo exige el desarrollo de biomarcadores precisos para una detección, un diagnóstico, un pronóstico y un seguimiento perfecto”.¹³ Los marcadores epigenéticos y genéticos tumorales son un potencial para la aplicación clínica. Los biomarcadores epigenéticos predictivos incluyen la hipermetilación del promotor predicción de la respuesta al tamoxifeno PSAT1 y BRCA 1-metilación.¹³

La terapia epigenética ha sido de interés para varias investigaciones que se encuentran revisando el tratamiento combinado de HDACis para sensibilizar las líneas celulares de cáncer de mama a la radioterapia, quimioterapia o la terapia hormonal. Debido a lo anterior la epigenética representará en un futuro una nueva oportunidad para tratar los tumores de tipo basal mediante la reparación de la expresión de RE α .¹⁰

1.2 Suplementos nutricionales y epigenética en el cáncer de mama

Los alimentos que se ingieren diariamente, contienen miles de sustancias químicas específicas, algunas conocidas y completamente cuantificadas, otras presentan características deficientes y otras no están descritas por completo y no se pueden medir por el momento. Todos los productos químicos que forman parte de los alimentos se describen y agrupan en categorías no mutuamente excluyentes.¹⁴

Los nutrientes esenciales son los minerales, vitaminas, lípidos y aminoácidos, una ingesta insuficiente de estos nutrientes pueden provocar el desarrollo de signos y síntomas clínicos característicos de deficiencia. Las principales fuentes de energía provienen de la mayoría de alimentos que contienen proteínas, carbohidratos, grasas y alcohol, las cuales posteriormente se oxidan para formar energía.¹⁴

Los aditivos son sustancias agregadas a los alimentos con el propósito de preservarlos, agregar coloración y realce de consistencia y sabor. Entre las variantes de contaminantes se encuentran los químicos agrícolas, como los pesticidas, herbicidas, fungicidas y hormonas de crecimiento, tanto para plantas como animales. Las toxinas microbianas, son otro tipo de contaminantes, especialmente se puede mencionar las aflatoxinas producidas por el moho, contaminan cereales y otros productos derivados de los vegetales cuando hay un inadecuado almacenamiento de estos productos. Las aflatoxinas son responsables del desarrollo de enfermedades en países industrializados. Los contaminantes inorgánicos son una diversidad de

sustancias químicas, pueden incorporarse inadvertidamente en los alimentos, como metales y compuestos sintéticos.¹⁴

Los productos químicos generados en la cocción y procesamiento de los alimentos pueden influir de gran manera en los efectos que generan estos sobre la salud. Así mismo las toxinas naturales de diversas plantas, debido a la evolución, han desarrollado la facultad de producir químicos que son tóxicos para insectos y animales. Aunque algunas plantas son tóxicas para los humanos, los alimentos también pueden contener pesticidas naturales, pero no siempre producen síntomas agudos.¹⁴

Al consumir productos vegetales y animales, también se consumen sustancias vitales para el mantenimiento de la estructura y función de las células del organismo. Aunque los alimentos proporcionan nutrientes esenciales para el ser humano, es probable que algunos de estos alimentos puedan influir en el desarrollo de enfermedades crónicas.¹⁴

El papel de las intervenciones nutricionales que afectan los cambios epigenéticos es particularmente prometedor.¹² Así mismo investigaciones realizadas en el cáncer indican que los factores dietéticos pueden disminuir o aumentar el riesgo del mismo. La dieta puede alterar el estado epigenético de los genes y así mismo estas alteraciones podrían llegar a aumentar o disminuir el riesgo de cáncer. Las conexiones entre la dieta y las alteraciones epigenéticas con el cáncer, están respaldadas tanto por estudios observacionales en humanos y en modelos animales. Sin embargo, la conclusión de que la dieta está relacionada directamente con las alteraciones epigenéticas y que estas alteraciones a su vez aumentan o disminuyen directamente el riesgo de cáncer humano no es del todo certero.¹⁵

En el año 2013 la revista de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, realizó una revisión de artículos publicados entre enero del 2011 y octubre 2012, que evaluaron los efectos o interacciones de los nutrientes y compuestos bioactivos de los alimentos en los tejidos y/o células de cáncer humano mediante un enfoque nutrigenómico. Esta investigación demostró que estos nutrientes, pueden modificar la estructura de la cromatina, fragmentar el ADN, promover o suprimir la expresión de genes a través de la modulación de la transcripción y transducción, activar o bloquear vías de señalización intra o extracelular que forman parte de la proliferación, diferenciación y apoptosis celular e inhibir los efectos de ciertas moléculas del entorno intra y extracelular.¹⁶

Por ejemplo entre algunos de los hallazgos se puede hacer mención, que la vitamina A incrementó la expresión de miR-21 e indujo la expresión del transcriptor pri-miR-21 y pre-miR-21 sobre las líneas celulares MCF-7 y MDA-MB231, la vitamina D inhibió el crecimiento celular y

redujo la expresión del receptor Era y promovió la expresión de mRNA/proteína del factor CYP24, la genisteína incrementó la expresión de mRNA de ASAH1 y ASAH 2 y el resveratrol inhibe el crecimiento y la supervivencia celular, bloquea la lipogénesis, redujo la expresión de la ácido graso sintasa (FAS), indujo la apoptosis entre otras acciones. Aún con esta diversidad de mecanismos, es importante tomar en cuenta que estos mecanismos no son homogéneos a nivel celular porque dependen de las propiedades morfológicas y bioquímicas de la célula y las condiciones del entorno de esta.¹⁶

Investigadores del Instituto Nacional del Cáncer de Chittaranjan, Kolkata India y el Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Farmacia, Instituto de Ciencias de la Salud Larkin, Miami Florida, Estados Unidos, realizaron una revisión en el 2016 sobre el papel que juega el resveratrol en los mecanismos epigenéticos, como método preventivo y tratamiento en el cáncer de mama, que explicó la hipermetilación del promotor mediada por AhR y el silenciamiento epigenético del ADN para reparar el gen BRCA1 en células de cáncer de mama RE α - positivas para MCF-7. El homólogo de fosfatasa y tensina, fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa (PTEN) evitó la hipermetilación del promotor mediante resveratrol en células MCF-7 mediante la regulación ascendente de p21 y regulación a la baja de la ADN metiltransferasa. Así mismo la modificación postranscripcional de histona y la acetilación/metilación puede contribuir al desarrollo del cáncer mediante la modulación de la expresión del tumorigénesis supresores y oncogenes. También se descubrió que el resveratrol es un polifenol natural clave que inhibe el ADN metiltransferasa 1 (DNMT1), histona desacetilasa 1 (HDAC1) y proteína de unión a metil CpG 2 expresión y protección conferida contra las células de cáncer de mama.¹⁷

En cooperación del Departamento de Ciencias Farmacéuticas de la Facultad de Farmacia de Jefferson y la Universidad Thomas Jefferson, Filadelfia, se realizó un estudio de revisión en el año 2020, en donde se seleccionaron artículos publicados que discuten el efecto de los flavonoides sobre las alteraciones epigenéticas en el cáncer de mama y se señaló que los modificadores epigenéticos se producen de forma natural y se encuentran disponibles en nutrientes dietéticos como los flavonoides y polifenoles.¹⁸

Estudios in vitro sugieren que los flavonoides inducen la expresión de diferentes genes supresores de tumores mediante modificaciones epigenéticas. Los flavon-3-ols están presentes en el té, uvas, vino y granos de cacao. La epigallocatequina-3-galato (EGCG) es el principal flavan-3-o se encuentra en el té verde. La apigenina y la luteolina, principales flavonas, se localizan en el apio, la manzanilla, tomillo, orégano y perejil. La ingesta de flavonoides en los alimentos y dietas varía entre países. La evaluación de la ingesta de polifenoles en todo el mundo está disponible en el Departamento de Agricultura de EE.UU. (USDA) y *Phenol Explorer*.

En Canadá, EE.UU. y Europa el consumo de flavonoides proviene de té, café, vino, frutas y verduras. En China, Corea y Japón el consumo de isoflavonas se deriva de productos como soja y té verde. La ingesta diaria promedio del consumo de isoflavonas en la población estadounidense y europea es de 2mg/día, mientras que en la población japonesa y china es de 16-70 mg/día.¹⁸

Ciertos compuestos alimentarios bioactivos juegan un papel en la prevención del cáncer, esto por medio de un mecanismo epigenético. Los ácidos grasos, en especial el omega 3 son un buen ejemplo de la interacción de los nutrientes en genes, los cuales no involucran la metilación del ADN. Los polifenoles dietéticos, minerales y las vitaminas implican procesos reguladores, y participan en la prevención del cáncer de mama. El consumo de algunas vitaminas previene la metilación de las células cancerosas. El selenio, zinc y el ácido fólico intervienen en el proceso de reparación del ADN y tienen propiedades anticancerígenas.¹⁹

La revista de investigación del cáncer de mama publicó un estudio en el 2018, donde se utilizó una muestra de cohortes de casos de mujeres blancas no hispanas (1070 casos y 1277 sub cohortes) concluye que la vitamina D afecta la transcripción de genes e influye en la metilación del ADN, que tiene propiedades anticancerígenas y protege contra algunas enfermedades, así mismo influye en el cáncer de mama. La metilación de CpG en genes relacionados con la vitamina D puede interactuar con la 25 (OH) D para afectar el riesgo de cáncer de mama. También se estudió la relación entre la 25 (OH) D y las CpG séricas en siete genes relacionados con la vitamina D (VDR, RXRA, CYP2R1, CYP24A1, GC, CYP27B1 y DHCR7), utilizando una muestra aleatoria de mujeres de una gran cohorte prospectiva. Como resultado, se obtuvo que la 25 (OH) D sérica se asoció con una reducción del 21% en el riesgo de cáncer de mama durante 5 años de seguimiento.²⁰

La revista de endocrinología molecular y celular publicó un estudio de laboratorio del 2015, el cual obtuvo hallazgos sobre las combinaciones de polifenoles del té verde (GTP), un inhibidor de la metiltransferasa del ADN de la dieta y el sulforafano (SFN), un inhibidor de la histona desacetilasa de la dieta, que activan la expresión del RE α en células MDA-MB-231 negativas para RE α . Las combinaciones de GTP de 20 μ g / ml y SFN de 10 μ M dieron como resultado una detención significativa (58,46%; P <0,001) en la fase G2 / M del ciclo celular progresión en comparación con el control (24,87%), por lo que GTP y SFN inducen en la detención del ciclo celular en fase G2/M en células mamarias humanas. Así mismo el GTP y el SFN sensibiliza las células cancerosas de mama RE α -negativas y la terapia con tamoxifeno a través de la reactivación epigenética de RE α .²¹

1.3 Patrones dietéticos y epigenética en el cáncer de mama

A partir de un punto de vista molecular, el origen del cáncer se debe a alteraciones genéticas y epigenéticas (ambientales), que en un momento indeterminado inactivan los genes que tienen la función de controlar la supresión de tumores malignos. Este evento se cree que está relacionado con las condiciones ambientales, el estilo de vida y el tipo de nutrición. En la dieta se encuentran todos aquellos compuestos o nutrientes que pueden actuar como protectores o desencadenantes de cáncer. Para que la dieta se enfoque más en el papel protector, esta debe contener una cantidad adecuada de alimentos de origen vegetal y reducir la ingesta de alimentos con potencial cancerígeno alto (alimentos procesados como bollería y golosinas, carnes rojas, embutidos y curados, bebidas carbonatadas o azucaradas, alcohólicas y sal).²²

Una alta adherencia a la dieta mediterránea, se relaciona con una reducción del riesgo de la mortalidad general por cáncer (10%). Los componentes bioactivos de la dieta mediterránea modulan procesos relacionados con la carcinogénesis, respuesta inflamatoria y la producción de radicales libres y se destaca su papel en el restablecimiento del equilibrio inflamatorio por medio del mantenimiento del microbiota intestinal y la modulación epigenética de los oncogenéticos y oncosupresores. Los diversos compuestos nutracéuticos, componentes bioactivos y los transportados por alimentos, son una ventaja nutricional que posee la dieta mediterránea ya que influyen de forma positiva sobre la salud tanto directamente como por mecanismos epigenéticos. La dieta no puede aportar los nutrientes y fito derivados, que son capaces de condicionar la expresión génica, para optimizar los aspectos esenciales del ADN de cada persona y reducir las consecuencias de la susceptibilidad desfavorable para la genómica. Así nace el término de nutracéuticos que son una mezcla de sustancias capaces de interactuar con la estructura genotípica individual en función del ambiente. Algunos nutracéuticos se han relacionado con la capacidad de revertir las alteraciones epigenéticas y regular de forma activa la expresión molecular y de genes, como prevención de enfermedades crónico-degenerativas.²³

Los alimentos que son fuente de fibra y de compuestos bioactivos en la dieta, son aquellos de origen vegetal. Los bioactivos de tipo vegetal que incluyen fibra, azufre, carotenoides y polifenoles, poseen propiedades anticancerígenas, ya que ejercen efectos antiinflamatorios y antioxidantes. La dieta vegetariana se basa en el consumo de frutas, verduras, cereales integrales, legumbres, frutos secos y semillas. En una forma más estricta pueden o no incluirse el consumo de huevos y lácteos, como la dieta vegana donde no se incluye el consumo de estos. Este tipo de dieta es considerada un patrón dietético saludable, pero presenta una contraparte negativa con respecto a la deficiencia de ciertos nutrientes (hierro, vitamina B12 y ácidos grasos omega-3 de cadena larga), relacionando esto con un mayor riesgo de cáncer. Sin embargo, si

este tipo de dieta se planifica de una forma adecuada, estos aspectos negativos pueden eliminarse. El estilo de vida adoptado por un vegetariano es más saludable que el de un omnívoro y esto beneficia reduciendo el riesgo de desarrollar cualquier tipo de cáncer, como el cáncer de mama.²⁴

Por lo anteriormente expuesto, es importante conocer la influencia de los suplementos nutricionales y los tipos de dietas sobre la epigenética del cáncer de mama, para identificar los elementos nutricionales útiles para la prevención del cáncer de mama en mujeres; estos se describirán en los siguientes capítulos.

Capítulo 2. Suplementos nutricionales

SUMARIO

- **Definición y generalidades de los suplementos nutricionales**
- **Tipos de suplementos nutricionales preventivos de cáncer de mama**
- **Mecanismo de acción de los suplementos nutricionales sobre la prevención de cáncer de mama**

Los suplementos nutricionales son utilizados en la actualidad de una manera amplia por pacientes diagnosticados con cáncer, quienes los perciben como agentes anticancerígenos y antitoxinas; también son utilizados por mujeres sanas que los consumen por sus propiedades anticancerígenas. Estos suplementos, adaptados a las dietas individuales y a los tratamientos para el cáncer de mama, pueden ser beneficiosos para algunas pacientes.²⁵ A continuación se expondrán los tipos de suplementos efectivos en la prevención del desarrollo de cáncer de mama.

2.1. Definición y generalidades de los suplementos nutricionales

El término suplemento nutricional se define como aquellos “preparados para usos nutricionales específicos, completos o no en cuanto a su composición complementando así una dieta oral insuficiente”.²⁶ Estos pertenecen a una gama de productos, donde su papel consiste en llenar los requisitos nutricionales a través de su ingesta, en forma de dosis. Los mismos pueden encontrarse en diferentes presentaciones como tabletas, cápsulas, cápsulas de gelatina, geles blandos, líquidos, preparaciones masticables y polvos; proporcionando componentes individuales o combinaciones de vitaminas, minerales, hierbas, aminoácidos, ácidos grasos y otros componentes. A través de ellos se pueden corregir las deficiencias nutricionales o mantener una ingesta adecuada de algunos nutrientes. En la actualidad podemos encontrar una amplia variedad de suplementos, que están siendo utilizados para prevención primaria y secundaria para enfermedades crónicas transmisibles y no transmisibles; como por ejemplo los diferentes tipos de cáncer.^{15,27}

2.1.1. Vitaminas

Las vitaminas son sustancias orgánicas complejas, activas, necesarias para el funcionamiento celular del organismo, el cual no puede sintetizar y son esenciales en muy pequeñas cantidades para el mantenimiento de las funciones corporales fundamentales en el crecimiento, desarrollo, metabolismo e integridad celular. Las vitaminas no se catabolizan para la obtención de energía y no son utilizadas en propósitos estructurales. Si la dieta es deficiente en estas sustancias cabe la posibilidad que pueda producir enfermedades carenciales, por lo que debe de consumir de nuevo la vitamina implicada.^{25, 26} (ver tabla 1)

Tabla 1. Propiedades de los micronutrientes: vitaminas

Vitamina	Definición	Fuente	Usos
A	Este es un grupo de compuestos llamados retinoides, que presentan una variedad de procesos fisiológicos en el crecimiento, la visión, reproducción y la división celular.	Los alimentos con mayor cantidad de vitamina A son: hígado, aceites de pescado, mantequilla, queso, leche, yema de huevo, atún y sardinas, vegetales de hoja oscura, hortalizas pigmentadas.	Según las formas funcionales de la vitamina A, el retinol participa en la reproducción, el retinal en la visión y el ácido retinóico en la diferenciación epitelial. Tanto sus formas de retinoides como carotenoides participan como protectores frente a diversos tipos de cáncer, entre ellos principalmente el cáncer de mama.
B	Estas son vitaminas solubles en agua las cuales se clasifican en 8 tipos, cada una de ellas con funciones específicas sobre los órganos humanos.	Algunas se pueden encontrar de forma natural en alimentos no procesados (frijoles, carne, pescado, aves, huevos, leche, guisantes, frutas y verduras seleccionadas) o productos fortificados (cereales fortificados).	Metabolismo de carbohidratos, grasa y alcohol. Precusores de coenzimas Catalizan numerosas reacciones de oxidorreducción. Metabolismo de aminoácidos

			Síntesis de metionina
C	Esta vitamina es un nutriente esencial en los seres humanos, su forma activa es el ácido ascórbico y actúa como antioxidante hidrosoluble con un alto poder reductor.	Generalmente se encuentra en todas las frutas, sobre todo en frutas ácidas (kiwi, fresas, grosellas, mango, naranja) y verduras, su contenido es escaso en cereales y en productos de origen animal, pero puede presentarse en hígado, riñón y cerebro.	Participa en la síntesis del colágeno y de la adrenalina, síntesis de esteroides, degradación de la tirosina, formación de ácidos biliares, absorción del hierro y metabolismo mineral del hueso. Su función primaria es mantener los cofactores metálicos en su estado de valencia más baja.
D	Vitamina que habitualmente no se requiere en la dieta, es un grupo de esteroides estrechamente relacionados, producidos por la luz ultravioleta sobre las provitaminas. Sus productos de reacción fotolítica son el ergocalciferol (vitamina D ₂) y colecalciferol (vitamina D ₃).	La principal fuente para los humanos es la endógena, por medio de la exposición a la luz solar. La mayoría de la ingesta se da a través de la leche y otros alimentos suplementados. Aceites de pescado, yemas de huevo e hígado también son ricos en vitamina D.	La vitamina D ₃ participa en el mantenimiento de la concentración circulante de calcio actuando sobre la absorción intestinal de este, también actúa en la síntesis y degradación del hueso y sobre la excreción renal del calcio. Tiene acciones no clásicas como el de afectar a la proliferación y diferenciación celular y efectos sobre la respuesta inmune y el sistema nervioso.

E	Esta vitamina se produce en la dieta por la mezcla de varios compuestos estrechamente relacionados (tocoferoles), el α -tocoferol posee mayor actividad biológica y es el miembro más importante el complejo vitamínico.	Sus fuentes más ricas son de origen natural como aceites vegetales (soja, maíz, oliva, semilla de algodón y cártamo), productos derivados de estos aceites (margarina y mayonesa), germen de trigo, cereales y frutos secos. En plantas se encuentra en hojas y partes verdes y en animales en el tejido adiposo.	Según se ha visto es un antioxidante efectivo en la protección de ácidos grasos insaturados y otras sustancias que se oxidan con facilidad. Participan en la estabilización de la membrana biológica, agregación plaquetaria, aumenta la susceptibilidad de eritrocitos a la hemólisis y efectos sobre actividades enzimáticas.
----------	---	---	---

Fuente: elaboración propia según fuentes de información citadas²⁸⁻³⁰

2.1.2. Carbohidratos

Los carbohidratos también conocidos como hidratos de carbono, son una de las fuentes más importantes de energía individual, los alimentos que lo contienen proporcionan entre el 40 y 80% de ingesta total de energía alimentaria.^{25,30} Actúan como precursores de glucoproteínas, glucolípidos y mucopolisacáridos. Los sacáridos, son las moléculas biológicas más abundantes y químicamente más simples que los nucleótidos o los aminoácidos, contiene tres elementos, carbono hidrógeno y oxígeno, combinados de acuerdo a la fórmula $(C-H_2O)_n$, donde n es mayor o igual a 3. Los hidratos de carbono de la alimentación, incluyen: hidratos de carbono refinados y los hidratos de carbono complejos.²⁶ (ver tabla 2)

Tabla 2. Propiedades de los macronutrientes: carbohidratos

Carbohidrato	Definición	Fuente	Usos
Azúcares simples	Estos son componentes básicos de los disacáridos y polisacáridos. Los más importantes para la dieta humana son las hexosas (glucosa, galactosa y fructosa).	Zumos de frutas, Miel Jarabe de maíz Hidrólisis de lactosa frutas desecadas (uvas, dátil, higo, albaricoque, ciruela) Cereza Guinda Leche y sus derivados	Actúan como productor de energía
Oligosacáridos	Estos son polímeros pequeños hidrosolubles y a menudo dulces, formados por 3 a 9 unidades monosacáridos.	Diversas leguminosas (arvejas, porotos y lentejas) Trigos Centeno Espárrago Cebolla otros vegetales	Actúan como productor de energía y algunos oligosacáridos como la maltodextrina son utilizados ampliamente en la industria alimentaria, como edulcorante y sustitutos de la grasa y para modificar la textura de los productos alimenticios
Polisacáridos	Estos son hidratos de carbono con más de 10 unidades monosacáridos y son almacenados en las plantas como gránulos de almidón, formados por	Arroz Pasta	Actúan como productor de energía, fibra alimentaria, y tienen capacidad de gelificante, por lo que son utilizados en la industria alimentaria

	moléculas de glucosa unidas en cadenas rectas ramificadas.	Castañas secas cebada Pan Lentejas Judías blancas Cereales Patatas	como espesantes
--	--	--	-----------------

Fuente: elaboración propia según fuentes de información citadas^{29,31-33}

2.1.3. Minerales

Los minerales son elementos inorgánicos esenciales que actúan como componentes estructurales y reguladores de los procesos del organismo, no son sintetizados por el cuerpo, por lo que deben ser adquiridos a través de la dieta. Si son consumidos en exceso, algunos minerales pueden causar toxicidad y ante su deficiencia pueden evidenciarse algunos signos y síntomas en el organismo. Los principales minerales son el sodio, el potasio, el cloruro, el calcio, el fosfato, el magnesio y selenio.²⁶(ver tabla 3)

Tabla 3. Propiedades de los macronutrientes: minerales

Mineral	Definición	Fuente	Usos
Sodio	Ambos son los electrolitos más importantes del compartimiento extracelular, por lo que determinan en gran medida el volumen extracelular.	Sal (cloruro de sodio)	Interviene en el equilibrio de los líquidos corporales, dentro y fuera de las células. Conduce los impulsos nerviosos.
Cloruro			
Potasio	Su importancia radica en que es el principal catión intracelular y posee una función determinante en varios procesos fisiológicos	Frutas (principalmente en plátanos y zumos de frutas) Hortalizas Verduras Carnes	Ejerce profundos efectos sobre la función de algunos órganos, principalmente en la despolarización y la contracción del corazón.
Calcio	El mineral más abundante del cuerpo, la mayor parte se localiza en el hueso y el resto en líquido extracelular y diversos tejidos y líquido intracelular.	Verduras, legumbres y lácteos en general.	Compuesto clave en la configuración estructural de hueso y dientes. Mensajero intracelular Cofactor proteico

<p>Fosfato</p>	<p>El segundo elemento más abundante del organismo y representa el 1% del peso corporal y junto al calcio. Forman cristales de hidroxapatito, el cual constituye la fracción mineral de los huesos.</p>	<p>Bebidas refrescantes tipo cola y bebidas no alcohólicas.</p> <p>Alimentos ricos en proteínas como carnes y pescados.</p> <p>Huevo.</p> <p>Lácteos (Yogurt natural, queso burgos y leche entera).</p> <p>Legumbres (judía blanca).</p> <p>Frutos secos (almendra).</p> <p>Cereales (pan y arroz integral).</p> <p>Verduras y hortalizas (patata y alcachofa).</p> <p>Frutas (plátano y kiwi).</p>	<p>Compuesto fundamental de los huesos.</p> <p>Parte esencial de ácidos nucleicos (ADN y ARN).</p> <p>Se relaciona con el metabolismo energético ya que forma parte del adenosintrifosfato (ATP).</p> <p>Forma parte de algunos segundos mensajeros hormonales.</p> <p>Participante activo de diversos amortiguadores fisiológicos.</p> <p>Su concentración sérica actúa como regulador de la producción renal de calcitriol.</p>
<p>Magnesio</p>	<p>El mismo es uno de los iones intracelulares más abundantes en plantas y animales y tiene un papel importante en diversas reacciones celulares. Su función es relevante en varias actividades biológicas y en reacciones productoras de energía primitivas como la glucólisis anaerobia.</p>	<p>Levadura de cerveza.</p> <p>Chocolate en polvo.</p> <p>Frutos secos.</p> <p>Legumbres.</p> <p>Cereales.</p> <p>frutas.</p>	<p>Interviene en todas las etapas del metabolismo intermediario.</p> <p>Participa en la formación de ATP y ADP.</p> <p>Activador de enzimas que garantizan la utilización de glucosa, alfa descarboxilación de ácidos grasos, ejecución normal del ciclo del ácido cítrico y fosforilación de la cadena respiratoria.</p> <p>Participa en el equilibrio ácido-base,</p>

		Verduras y hortalizas.	secreción de diversas glándulas, crecimiento, regeneración tisular, procesos de anafilaxia, acción antiinflamatoria y antiinfecciosa.
Selenio	Nutriente, no metal, su conductividad eléctrica aumenta con la intensidad de la luz, posee un intervalo de ingesta dietético estrecho por debajo del cual se produce deficiencia y por arriba del cual produce toxicidad.	El contenido de este en los vegetales depende de su contenido en la tierra. Carnes orgánicas Pescado (atún) y mariscos Cereales	Implicado en la defensa del organismo frente al estrés oxidativo. Ejerce un efecto en la transcripción del gen de la glutatión peroxidasa. Contenido dentro de las enzimas yodotironinas I, II y III que intervienen en el metabolismo de hormonas tiroideas.

Fuente: elaboración propia según fuentes de información citadas ^{28,29,31-33}

2.1.4. Ácidos grasos

Los ácidos grasos son un conjunto amplio de moléculas con distintas características que existen de cadena corta, cadena larga, insaturados, saturados y una mezcla de lo anterior. En el caso de los ácidos grasos insaturados, la nomenclatura omega brinda información de la posición, contando desde el grupo metilo, donde aparece el primer doble enlace, permitiendo clasificar a los ácidos grasos como omega-9, omega-6 y omega-3. Todos los mencionados, tienen efectos sobre el organismo como generar energía o modular una acción bioquímica como fisiológica del individuo.³⁴ (ver tabla 4)

Tabla 4. Propiedades de los macronutrientes: ácidos grasos

Ácido Graso	Definición	Fuente	Usos
Omega 3	Ácido graso poliinsaturado, su componente más importante es el α -linolénico (ALA). contiene un doble enlace en el carbono-carbono en su tercer átomo de carbono, desde su extremo metilo de la cadena de carbono. Se desatura en el ácido eicosapentanoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA).	Vegetales de hojas verdes Linaza Nueces Aceite de canola y soja. EPA y DHA se obtienen de: fuentes marinas, como mariscos y aceites de pescado	Una adecuada combinación de ingesta de omega-3 y omega-6 puede prevenir enfermedades cardiovasculares y otras complicaciones en las que participan procesos inflamatorios.
Omega 6	Ácido graso poliinsaturado, su componente principal es el ácido linoleico (AL). Su primer doble enlace se encuentra a 6 carbonos desde su extremo metilo.	Aceite de cártamo Semilla de uva Cáñamo Maíz Germen de trigo Semilla de algodón Soja	

Fuente: elaboración propia según fuentes de información citadas ^{26,29,34-38}

2.1.5. Polifenoles

Los polifenoles llamados compuestos fenólicos, son metabolitos secundarios encontrados en plantas y frutas. En la descripción de su estructura tienen un anillo aromático con uno o más grupos funcionales hidroxilo unidos, van desde moléculas pequeñas hasta compuestos altamente polimerizados y tienen funciones fisiológicas y propiedades químio protectoras que son importantes en la dieta

humana. Estos compuestos se encuentran en distintos tipos de plantas, donde las variaciones de los compuestos fenólicos dependen del ambiente, composición del suelo, ubicación geográfica y almacenamiento.³⁹

Tabla 5. Propiedades de los macronutrientes: polifenoles

Polifenoles	Definición	Fuente	Usos
Catequina	Este es el grupo más grande de sustancias no energéticas presentes en alimentos de origen vegetal. Su nombre se debe a la presencia en su estructura molecular, de uno o varios anillos fenólicos.	Cacao en grano, té verde, arándanos y vino.	Efectos vasodilatadores, antilipémicos y antiaterogénicos, antitrombótico, antiinflamatorio, apoptótico y antiapoptótico. Efectos anticancerígenos.
Curcumina		Parte de la familia de curcuminoides se encuentra en rizomas o tallos subterráneos de la planta tropical cúrcuma.	
Resveratrol		Su forma más estable se encuentra en la cáscara de la uva y el vino tinto.	
Genisteína		Principalmente se encuentra en la soja.	
Quercetina		Se encuentra principalmente en alimentos vegetales.	

Fuente: elaboración propia según fuentes de información citadas ⁴⁰⁻⁴⁴

2.2. Tipos de suplementos nutricionales preventivos de cáncer de mama

2.2.1. Vitaminas

La Sociedad Estadounidense del Cáncer, el Instituto Estadounidense para la Investigación del Cáncer y el Fondo Mundial para la Investigación del Cáncer, refiere que la suplementación con minerales y multivitamínicos actúan como agentes anticancerígenos y antioxidantes. Las fuentes alimenticias son el mejor consejo para obtener antioxidantes. Las vitaminas identificadas que ayudan a disminuir el riesgo de cáncer de mama, son la vitamina A, vitamina C y algunas vitaminas del complejo B.³⁰

2.2.1.1. Vitamina A

Este grupo de compuestos llamados retinoides, están involucrados en una variedad de procesos fisiológicos como el crecimiento, la visión, reproducción y la división celular. Esta vitamina puede ser ingerida en dos formas, a través de la dieta como: vitamina A preformada, se localizan en alimentos derivados de animales y como provitamina A, transformada en retinol y carotenoides derivados de frutas y verduras.³⁰

En la recopilación de resultados de diversos estudios sobre la asociación del uso de la vitamina A (beta caroteno, retinoides y fenretinida) y la prevención del cáncer de mama, se encontraron cuatro estudios de meta-análisis y revisión sistemática, de los cuales algunos evidenciaron un uso beneficioso en la prevención del cáncer de mama. En un meta-análisis publicado en la revista Revisión crítica en ciencia de los Alimentos y Nutrición del año 2018, se incluyeron 10 estudios (8 de cohorte, 1 ensayo clínico y 1 de estudios agrupados) los cuales evidenciaron una limitada asociación significativamente inversa entre la ingesta dietética de beta caroteno y la supervivencia general de mujeres con diagnóstico de cáncer de mama.⁴⁵

En una revisión sistemática de la Revista Cáncer de Mama Clínico del 2013, se utilizaron 7 estudios para investigar la asociación de suplementación con vitamina A y el riesgo de cáncer de mama, solamente un estudio de casos y controles identificó el riesgo de cáncer de mama aumentado en un 86%, pero los efectos pudieron asociarse al aumento del daño oxidativo. Tres estudios de cohorte y dos de casos y controles demostraron una disminución del riesgo de cáncer de mama y en cuanto a la suplementación con beta caroteno se encontraron 4 estudios (2 de cohorte y 2 de casos y controles), los cuales evidenciaron una asociación significativamente inversa, entre la alta ingesta de beta caroteno y el riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas, este efecto no se encontró en mujeres posmenopáusicas.⁴⁶

La Revista Americana de Nutrición Clínica, publicó un análisis combinado de 18 estudios de cohortes prospectivos, evaluó la ingesta de carotenoides y el riesgo de cáncer de mama definido por el estado de los receptores de estrógeno y progesterona; se evidenció que el alfa caroteno, beta caroteno y la luteína/zeaxantina, se asociaron con un riesgo moderadamente menor de cáncer de mama en receptor de estrógenos negativo (RE-), pero no en el receptor de estrógenos positivo (RE+), los resultados debían interpretarse cautelosamente, ya que no estaba claro si la asociación observada era por los carotenoides u otros componentes de los mismos alimentos.⁴⁷

2.2.1.2. Vitamina B

La Revista Británica de Cáncer, publicó un estudio de casos (n=2,325) y controles (n=2,525) del año 2013, evaluó la ingesta dietética de folato, vitaminas B y metionina y el riesgo de padecer cáncer de mama entre mujeres blancas hispanas y no hispanas, se evaluaron a mujeres localizadas en Arizona, Colorado, Nuevo México y Utah, con 65 años de edad y diagnóstico de cáncer de mama primario y se concluyó que la mayor ingesta de ácido fólico, se asocia marginalmente a un menor riesgo de cáncer de mama RE⁻ y así mismo la mayor ingesta de vitamina B-12 y metionina sobre el cáncer de mama RE⁺.⁴⁸ En una revisión sistemática y meta-análisis del año 2014, se incluyeron 16 estudios prospectivos y 26 estudios de casos y controles, los cuales evaluaron la asociación de una mayor ingesta de folato para la reducción del riesgo de cáncer de mama. Los resultados determinaron que una mayor ingesta dietética o total de folato, puede no estar relacionada con la reducción del riesgo de cáncer de mama; se determinó que el ácido fólico redujo el cáncer de mama en mujeres que tenían un consumo elevado de alcohol, pero no en las que consumían menor cantidad de alcohol.⁴⁹

En la revista *PLOS One* de Estados Unidos, publicó un meta-análisis de dosis-respuesta de estudios prospectivos en el año 2014, los resultados revelaron que el aumento de la dosis de folato no tenía efecto significativo sobre el riesgo de cáncer de mama, la ingesta diaria de folato de 200 a 320 mg pareció asociarse con un menor riesgo de cáncer de mama, mientras que la ingesta diaria de folato de 400mg,⁵⁰ se asoció a un mayor riesgo de cáncer de mama.

2.2.1.3. Vitamina C

En una revisión sistemática del Instituto Europeo de Oncología Milán, Italia, se encontraron 6 estudios de cohorte y 5 estudios de casos y controles (1 de casos y controles

anidados). En relación al consumo de suplementos de vitamina C, se determinó un aumento significativo del riesgo de cáncer de mama en dos estudios. Un 16% se identificó en la cohorte del estudio de observación de la iniciativa de salud de la mujer y un 46% en el estudio de casos y controles anidado. Estos resultados se relacionan posiblemente al daño oxidativo.⁴⁶ La Revista Europea de Cáncer publica un meta-análisis en el año 2014, en el cual se utilizaron diez estudios que evaluaron el uso de suplementos de vitamina C y la ingesta dietética de la misma. Los resultados sugirieron que la ingesta de suplementos de vitamina C posterior al diagnóstico, no tuvo un impacto negativo con respecto a la supervivencia del cáncer de mama y la ingesta dietética de esta vitamina, se asoció a un riesgo disminuido en relación a la mortalidad total y específica en dicha patología.⁵¹

2.2.1.4. Vitamina D

En un estudio de casos y controles realizado en el año 2010, con datos obtenidos del Registro de Cáncer de Ontario Canadá, se evaluó la asociación y la posible interacción entre la vitamina D y calcio (incluidos en alimentos y suplementos) y el riesgo de cáncer de mama; se utilizaron 3,101 casos y 3,471 controles, con edades comprendidas entre los 25 a 74 años. Los resultados no apoyaron la asociación entre la vitamina D y el calcio de los alimentos o ingesta total y el riesgo de cáncer de mama. La ingesta de vitamina D fue baja en este estudio y la suplementaria fue mayor de 10µg/d, el cual sí se relaciona con un riesgo disminuido de cáncer de mama.⁵²

En el año 2019 se realizó en Estados Unidos, un ensayo aleatorizado y controlado con placebo, con un diseño factorial de dos por dos de vitamina D3 (colecalfierol), con dosis de 2000 UI/día y ácidos grasos marinos omega 3 (ω -3), como prevención de cáncer invasivo de cualquier tipo y eventos cardiovasculares importantes. Este estudio contó con un total de 25,871 participantes incluidos 5,106 participantes de raza negra; durante una mediana de seguimiento de 5.3 años, se diagnosticó cáncer en 1,617 participantes, con una razón de riesgo de 1.02 (IC del 95%) para cáncer de mama. El estudio determinó que la suplementación diaria con altas dosis de vitamina D durante un período de 5 años, no redujo la incidencia de cáncer.⁵³

2.2.1.5. Vitamina E

En un estudio de cohorte prospectivo realizado en el año 2011, se utilizaron 4,877 mujeres de Shanghai, China entre las edades de 20 a 75 años con diagnóstico de cáncer de mama

invasivo, evaluó la asociación del uso de suplementos vitamínicos en los primeros 6 meses del diagnóstico y durante el período de tratamiento del cáncer. No se encontraron evidencias de un efecto perjudicial sobre los resultados del cáncer de mama, sobre el uso de vitaminas durante los primeros 6 meses luego del diagnóstico. Sin embargo, el uso de vitaminas C y E se asociaron a una reducción del riesgo de mortalidad y recurrencia del cáncer de mama.⁵⁴

2.2.2. Carbohidratos

En lo referente a carbohidratos, se evaluaron tres estudios de meta-análisis y un estudio de cohorte. Dos de los meta-análisis describen la relación de los carbohidratos con el riesgo de desarrollar cáncer de mama, y un estudio de meta-análisis y de cohorte hacen énfasis en la importancia de mejorar la calidad del consumo de los carbohidratos y la relación en la protección a desarrollar cáncer de mama. En la revista científica *Breast Cancer Research and Treatment*, en el 2011 se realizó un meta-análisis de estudios de cohortes prospectivos para la evaluación de las asociaciones entre el índice glucémico (IG) y la carga glucémica (GL) de la dieta y el riesgo de cáncer de mama. En la identificación de 10 estudios de cohortes prospectivos para el análisis, donde incluyeron 15,839 casos y 577,538 participantes, como resultado sugiere que un índice glucémico alto en la dieta, se asocia con un riesgo significativamente mayor de cáncer de mama. Sin embargo, no existe una asociación significativa entre la carga glucémica dietética y el riesgo de cáncer de mama.⁵⁵

En la revista *Nutrition Reviews* de 2017, se resume la evidencia de una revisión sistemática y meta-análisis sobre la asociación dosis-respuesta de la ingesta de carbohidratos, ingesta de azúcar y fructosa y el riesgo de cáncer de mama; se incluyeron aproximadamente a 1 millón de mujeres, con 37,000 casos de cáncer de mama. La carga glicémica y la ingesta de carbohidratos no se relacionaron con un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres pre y postmenopáusicas, pero sí se observó mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama a una mayor carga glicémica e ingesta de carbohidratos en mujeres con un receptor hormonal RE-.⁵⁶

Una serie de revisiones sistemáticas y meta-análisis publicado en el 2019 en la revista *The Lancet*, relacionado a estudios prospectivos (185) y ensayos controlados aleatorios (58), informan sobre indicadores de calidad de carbohidratos e incidencia, mortalidad y factores de riesgo de enfermedades no transmisibles (ENT). Los estudios prospectivos incluidos en esta revisión, demostraron una reducción notable y relaciones dosis-respuesta en el total de muertes e incidencia de ENT, incluido el cáncer de mama. Los hallazgos complementarios de ensayos controlados aleatorios y estudios prospectivos, junto con efectos dosis respuesta, respaldados

por diversos trabajos experimentales, demostraron que las dietas con baja ingesta de fibra dietética contribuyen al desarrollo de ENT y como recomendación sugiere que su ingesta sería beneficiosa.⁵⁷

En un estudio de cohorte mediterráneo prospectivo del año 2021, realizado en la Universidad de Navarra España, se evaluó la asociación entre un índice de calidad de carbohidratos (CQI) definido a priori y la incidencia de cáncer de mama, se emplearon 10,812 mujeres de mediana edad, evaluando el inicio de CQI con 4 criterios: ingesta de fibra dietética, índice glucémico, proporción de carbohidratos de granos integrales (granos totales) y proporción de carbohidratos sólidos que correspondieron al contenido de carbohidratos del resto de alimentos con cualquier contenido de carbohidratos (carbohidratos totales). Los resultados demostraron una asociación inversa significativa en la incidencia de cáncer de mama lo que lleva a hacer énfasis en la importancia de mejorar la calidad de carbohidratos relacionados con la prevención de cáncer, como aumento de fibra dietética, consumo de granos integrales, preferir carbohidratos sólidos y elegir alimentos con índice glicémico bajo. Por esto es que se recomienda ingerir granos menos refinados y más de tipo integral, como recomendación dietética saludable para la prevención contra enfermedades crónicas.⁵⁸

2.2.3. Minerales

En cuanto a los minerales, se evaluaron tres estudios de meta-análisis, los cuales concluyeron que el Selenio (Se) presenta efecto preventivo en el cáncer de mama. El primer meta-análisis evaluado fue realizado en el año 2014 por el comité de investigación de Estudiantes de la Universidad de Ciencias Médicas de Ilam, Irán, que se utilizó como un estudio pionero, con el objetivo de evaluar la correlación entre la deficiencia de selenio y la incidencia de cáncer de mama. Incluyeron 16 artículos, donde se midieron los niveles de Se en diversos subgrupos de casos control. El análisis de subgrupos mostró que el valor en las uñas de los pies, fue de -0,07 [IC del 95%: -0,16 a 0,03] y en suero -1,04 [IC del 95%: 1,71 a -0,38]; se identificaron correlaciones significativas entre la concentración de selenio en suero y el cáncer de mama [P <0,05]. Por el contrario, los estudios que midieron la concentración de selenio en las uñas de los pies la correlación no fue significativa, concluyendo que la correlación de selenio se puede utilizar como un predictor de cáncer de mama.⁵⁹

El segundo estudio de meta-análisis y meta regresión del año 2016, de investigaciones actualizados y realizadas en países de Asia, Europa y América, se investigó la exposición al selenio y el riesgo de cáncer, donde analizaron 69 estudios, los resultados indicaron que el

selenio alto a nivel sérico y el selenio localizado en las uñas de los pies, tuvo un efecto protector sobre el riesgo de cáncer (OR combinado = 0,78; IC del 95%: 0,73–0,83). Sin embargo, no encontraron una eficacia protectora del suplemento de selenio. La alta exposición al selenio puede tener diferentes efectos sobre tipos específicos de cáncer, indicando una disminución del riesgo de cáncer de mama.⁶⁰

El último meta-análisis analizado en el estudio realizado en el 2018 en países de Asia, Europa y América, incluyó 83 estudios donde se analizaron ensayos controlados aleatorizados (ECA) y estudios observacionales longitudinales asignados a suplementos de selenio o placebo, indicando que la prevención del cáncer de mama no se afectó por la administración de suplementación de selenio. La certeza fue moderada debido a la alta heterogeneidad y los datos mostraron una disminución en el riesgo de cáncer de mama.⁶¹

2.2.4. Ácidos grasos

En una revisión sistemática y meta-análisis del 2019 realizado en países occidentales y asiáticos, se determinó la relación de la ingesta dietética de ácidos grasos poliinsaturados ω -3 y omega 6 (ω -6) con el riesgo de cáncer de mama en países occidentales asiáticos. Este estudio utilizó 913 artículos (13 de revisión sistemática).⁶²

Algunos estudios incluidos en esta revisión, encontraron que una mayor ingesta de estos ácidos grasos se asoció con un menor riesgo de cáncer de mama, pero otros estudios posteriores llevaron a conclusiones contradictorias. La ingesta de estos ácidos grasos poliinsaturados, es mayor en poblaciones asiáticas que en occidentales y es posible que la dieta en esta población no tenga un efecto significativo sobre el riesgo de cáncer de mama. La relación entre ω -3/6 y un menor riesgo de cáncer de mama, se podría explicar debido a la función de los ω -3 como anticancerígeno, sin embargo, el ω -6 ha sido descrito como precursor de desarrollo de cáncer de mama. En conclusión, se sugirió para la prevención del cáncer de mama es conveniente aumentar la proporción de ingesta dietética de ω -3 y 6, ya que en la población asiática se observó una protección más significativa del cáncer de mama en lugar de la población occidental. También se sugirió la necesidad de educación y asesoramiento sobre hábitos alimenticios y la importancia de consumir alimentos con un alto contenido en pescado.⁶²

En un estudio de casos y controles de 2012, realizado en una población mexicana, incluyó 1,000 casos incidentes de cáncer de mama y 1,074 controles, donde se evaluó la ingesta de ω -3 y 6 y el riesgo de cáncer de mama en mujeres obesas; se asoció un menor riesgo de cáncer de mama en esta población de estudio ante el aumento de la ingesta de omega 3, esto debido al

mecanismo que puede estar relacionado con la disminución de la inflamación y la mejora de los niveles de adipocina y estrógenos inducidos por ω -3 en el tejido adiposo de mujeres obesas. Sin embargo, el aumento de la ingesta del ω -6 se asoció a un mayor riesgo de cáncer de mama.⁶³

Una revisión general de meta-análisis de estudios observacionales, publicada en la revista *Advances in Nutrition* por la Sociedad Estadounidense de Nutrición, evaluó la asociación entre ácidos grasos ω -3, ingesta y riesgo de cáncer. De 14 meta-análisis, 3 demostraron una reducción del riesgo de cáncer de mama con la ingesta de ω -3 y los meta-análisis restantes no mostraron asociación. En el meta-análisis de estudios observacionales y de cohortes, se encontró que una alta ingesta de ω -3 marinos, disminuyó significativamente el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, los resultados no fueron significativos en los análisis de los estudios de casos y controles informados. Comúnmente los ácidos grasos ω -3 se utilizan como suplementos dietéticos. Múltiples estudios no demostraron evidencia convincente relacionada con los efectos de los ácidos grasos ω -3 sobre el riesgo de cáncer. Para obtener un resultado más estable con un alto nivel de evidencia, son necesarios más estudios para identificar los efectos reales de los ácidos grasos ω -3 sobre los riesgos de cáncer.⁶⁴

2.2.5. Polifenoles

En una revisión sistemática, se presenta una descripción general de los estudios sobre polifenoles y relación con el cáncer de mama. Este estudio evaluado, recopiló un total de 107 artículos con diferentes resultados, llevados a cabo en ensayos in vitro, estudios en humanos y animales, relacionados a la actividad quimio preventiva de los polifenoles del vino sobre el cáncer. Los polifenoles del vino, como el resveratrol, la quercetina, la catequina (EGCG), y el ácido gálico, han demostrado un rol significativo como antioxidante y pro-oxidante en el cáncer y otras propiedades antiinflamatorias, hipotensivas, anticoagulantes o anticarcinogénicas. Sin embargo, diferentes tipos de cánceres a estudio, relacionados con la ingesta de vino, el que presenta resultados más contradictorios es el cáncer de mama.⁶⁵

El cáncer de mama puede ser dependiente de hormonas y según su sensibilidad a hormonas, puede ser RE+, receptor de progesterona (RP) y el receptor dos del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2/neu), entre estos el RE representa hasta un 60 % de los cánceres de mama.⁶⁵

Algunos de los polifenoles pueden influir positiva o negativamente como fitoestrógenos en la proliferación de células de cáncer de mama, esto dependiendo de la concentración y el tipo de polifenoles. Tres estudios relevantes indicaron que una ingesta alta de vino incrementó el riesgo

de padecer cáncer de mama. Sin embargo, otros estudios realizados muestran que una ingesta de baja a moderada, no se asoció con un aumento de la mortalidad en mujeres con diagnóstico previo de cáncer de mama, como tampoco el aumento del riesgo de padecer cáncer de mama entre consumidoras de vino tinto y blanco.⁶⁵

La revista *Nutrients*, afiliada con la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC), publicó un estudio de revisión en el año 2016, donde se presenta un resumen de ensayos clínicos sobre los suplementos utilizados en patrones dietéticos, ricos en polifenoles y la recurrencia del cáncer de mama, mostró datos epidemiológicos que sugieren que los patrones dietéticos naturalmente ricos en polifenoles, protegen contra el cáncer de mama. En este estudio se concluye acerca de la eficacia de los polifenoles para pacientes con cáncer de mama y recomienda que adopten el consumo de dieta rica naturalmente, con alto contenido de ácidos fenólicos, flavonoles e isoflavonas, por lo que los alimentos ricos en polifenoles son los métodos de administración preferidos sobre los suplementos.⁶⁶

Una revisión sistemática y meta-análisis de 2018 realizada en Hong Kong, Taiwán y Japón, evaluó la relación entre el consumo de té verde y el riesgo de cáncer de mama. Esta estuvo comprendida por 14 estudios (9 casos y controles, 4 de cohorte y 1 ensayo clínico); en los estudios de casos y controles, se determinó que las mujeres que recibieron un nivel más alto de té verde presentaron una reducción del 19% en el riesgo de cáncer de mama, en comparación a las que recibieron menor cantidad.⁶⁷

En los estudios de cohorte no se evidencio una diferencia significativa y el único ensayo clínico donde se administró el té verde, no alteró la densidad mamográfica en comparación al placebo. Sin embargo, este estudio no pudo concluir que el consumo de té verde puede disminuir el riesgo de cáncer de mama, ya que no se demostró ninguna reducción estadísticamente significativa. No se analizaron estudios agrupados de casos y controles y de cohorte por su alta heterogeneidad.⁶⁷

2.3. Mecanismos de acción de los suplementos nutricionales sobre la prevención de cáncer de mama

2.3.1. Vitamina A

Retinoides

Los retinoides han sido investigados ampliamente en la acción para la prevención y el tratamiento del cáncer, debido a su capacidad para inducir la diferenciación celular y detener la

proliferación y se ha evidenciado que los retinoides sintéticos y naturales inhiben el desarrollo y crecimiento de diferentes tipos de tumores, entre ellos el cáncer de mama. Los genes supresores de tumores regulados por ácidos retinoicos (RA), pueden inhibir el crecimiento tumoral. El receptor de ácido retinoico β (RAR β), ha sido conocido por sus efectos supresores de tumores en las células epiteliales. La apoptosis y la detención del crecimiento inducida por RAR β están mediadas por el receptor de ácido retinoico α (RAR α), dependiente e independiente de RA.⁶⁸

Como el RAR α unido al ligando de RA, se une al elemento de respuesta del ácido retinoico (RARE) en el receptor de ácido retinoico β promotor (RAR β promotor), proteínas activadoras se ensamblan en el sitio y realizan la regulación positiva del gen RAR β . La expresión de RAR β da como resultado la trans activación y expresión de varios de sus genes diana, que median la diferenciación celular y la muerte; se confirma el importante papel de RAR β en la inhibición del crecimiento tumoral y en la expresión, donde se pierde tempranamente la carcinogénesis o se silencia epigenéticamente en muchos tumores sólidos. “La unión de los RAR en todo el genoma coincide en gran medida con la unión de RE α de una manera dependiente de RE en los sitios de unión a RE, posiblemente al mantener interacciones RE-cofactor. Estos hallazgos sugieren que los RAR que actúan de manera no genómica, pueden cooperar con RE α para una actividad transcripcional eficaz en las células de cáncer de mama.”⁶⁹

La N- (4- hidroxifenil) retinamida o fenretinida (4-HPR) o FEN, es uno de los retinoides prometedores clínicamente probados, demostrando una actividad citotóxica significativa de las células tumorales, por medio de la inducción de la muerte celular apoptótica y no apoptótica en la mama.⁶⁸

Los retinoides naturales inducen la diferenciación y/o la inhibición y crecimiento celular mientras que la 4-HPR inicia la apoptosis a través de distintos efectos biológicos.⁷⁰

Al ser un derivado sintético del AR, se predice su papel como agonista de los RAR y activaría la vía de señalización de retinoides, de manera similar a su equivalente el AR. De acuerdo a investigaciones anteriores se determinó que la 4-HPR, fue capaz de inducir la apoptosis en líneas celulares hematopoyéticas malignas, incluidas las resistentes a los efectos de AR, relacionándola a un mecanismo de acción independiente de RAR. Aunque la 4-HPR puede tener independientes de RAR, diversos estudios han determinado que puede unirse a RAR y activar al RARE.⁷⁰

El 4-HPR al oxidarse por inducción de Cyp26a1 genera metabolitos polares como 4-oxo-N-(4-hidroxifenil) retinamida o (4-oxo-FEN); se reveló que el 4-oxo-FEN es más efectivo al inhibir la proliferación de diversas líneas de células tumorales incluidas las de cáncer de mama. A

diferencia de FEN y de manera independiente a la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), también se evidenció que 4-oxo-FEN provocó la detención mitótica G2-M por medio de la actividad de antimicrotúbulos.⁷⁰

La angiogénesis desempeña un papel importante en el crecimiento y metástasis de tumores sólidos, proceso que está controlado por mediadores proangiogénicos y antiangiogénicos; el tratamiento antiangiogénico es de importancia ante el cáncer.⁷¹

En un estudio in vitro de 2020, afiliado por el Departamento de Biología Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Gaziantep, Gaziantep, Turquía. Se investigó sobre los efectos de la FEN en algunos miARN y expresión de genes CDH5, FOXM1 y eNOS, que participan y son regulados positivamente durante la angiogénesis. Conjuntamente se demostraron los efectos de la FEN sobre la proliferación celular, migración celular y formación de tubos capilares. La FEN se aplicó en células con dosis de 1 μ M y 5 μ M durante 24 y 48 horas, los niveles de miR-10b (gen proangiogénico) se suprimieron drásticamente con ambas dosis y el gen modulador de la angiogénesis miR-126 aumentó levemente. Los resultados de este estudio comprobaron que FEN manifestó actividad antiangiogénica al suprimir a miR-10b y al regular a los genes CDH5, FOXM1 y eNOS, por lo tanto, FEN suprimió de forma eficaz la formación de tubos capilares y la migración de células endoteliales.⁷¹

El uso de compuestos derivados de la vitamina A, ha sido alentador en relación a la prevención y la reducción de recurrencia del cáncer. En un estudio realizado por investigadores del Departamento de Ciencias de la Nutrición, Universidad Estatal de Pensilvania, Estados Unidos en el 2012, se utilizaron ratones Balb/C, a los cuales inocularon con células de tumor de mama 4T1 y evaluaron la combinación del ácido todo-trans-retinoico (ATRA), que es un metabolito de la vitamina A y alfa-galactosilceramida (α GalCer), un activador inmune de lípidos en la reducción del crecimiento de tumores de mama y metástasis pulmonar. En un primer modelo de ratones inyectados con células 4T1 en almohadillas de grasa mamaria, al administrar ATRA+ α GalCer, suprimió el crecimiento del tumor sólido, aunque estadísticamente la reducción fue marginalmente significativa.⁷²

En el crecimiento de células 4T1 in vitro, no se detectaron efectos evidentes sobre ellas y es probable que el crecimiento tumoral reducido y metástasis pulmonar, se deba al estímulo inmunológico y otros efectos mediados por los animales. Posteriormente utilizaron ATRA+ α GalCer en ratones inoculados con las células 4T1 por vía intravenosa y este demostró que esta combinación fue eficaz para prevenir o reducir el desarrollo de micro metástasis en pulmones y también se demostró que era necesario el uso de un receptor de α GalCer (CD1d),

ya que el efecto de ATRA+ α GalCer en el tratamiento control, no se observó en los ratones sin CD1d.⁷²

Otro efecto observado por acción de ATRA+ α GalCer, fue el de la reducción de la expresión de metaloproteinasas de matriz (MMP), las cuales tienen un papel importante en la angiogénesis tumoral, la metástasis y la liberación de factores de crecimiento y citocinas de la matriz extracelular. Entre varias MMP de la familia de genes, se encontró que MT1-MMP y MMP3, se encontraban elevadas en el tejido pulmonar luego del crecimiento del tumor 4T1, ATRA redujo la expresión de ambos genes. La MMP3 se redujo también al tratamiento con ATRA+ α GalCer, en plasma y sobrenadantes de cultivo de células 4T1. Todos estos resultados evidencian que la combinación nutricional-inmunológica de ATRA+ α GalCer, puede ser alentador como prevención o para demorar el crecimiento de focos metastásicos y así también sugiere una producción de MMP como posible mecanismo de acción.⁷²

2.3.2. Vitamina C

La causa principal de muerte en pacientes con cáncer de mama es la invasión metastásica a órganos como la médula ósea y pulmón. El principal regulador de la metástasis de células cancerosas, es el factor inducible por hipoxia (HIF-1 α) y la hidroxilación de este regulador requiere de vitamina C. Los seres humanos no pueden sintetizar la vitamina C de novo, por lo que esto provoca que sea un micronutriente esencial y debe de consumirse a través de la dieta o suplementos enriquecidos con vitamina C. Esta vitamina ingresa a las células epiteliales mamarias por medio de transportadores de vitamina C dependiente de sodio (SCVT), la forma dos de este transportador está disminuida en células de cáncer de mama, en comparación con células epiteliales de mama normales. La evidencia demuestra que una menor expresión de este transportador ocasiona deficiencia de vitamina C intracelular de células cancerosas. Todo esto conduce a la posibilidad de que en el cáncer de mama la falta de vitamina C podría causar la ausencia de degradación de la HIF-1 α , promoviendo así la metástasis. Hasta el momento, se cree que la suplementación con vitamina C podría disminuir los niveles de HIF-1 α en el cáncer de mama, provocando el beneficio de bloquear la metástasis.⁷³

No hay suficientes estudios sobre la relación entre metástasis, vitamina C y el cáncer de mama en humanos, pero modelos animales in vivo confirman la inhibición de la metástasis por la suplementación de vitamina C. En este estudio realizado en el 2019, en colaboración del Departamento de Genética Humana de la Fundación Macdonald, Facultad de Medicina Miller de la Universidad de Miami, el Laboratorio Estatal Clave de Nutrición Animal, Facultad de Ciencia y

Tecnología Animal, Universidad Agrícola de China, Beijing y Sylvester Comprehensive Cancer Center, Facultad de Medicina Miller de la Universidad de Miami, se evaluó como la vitamina C inhibe la metástasis del cáncer de mama triple negativo (TNBC) al afectar la expresión de YAP1 y sinaptopodina 2 (SYNPO2); se estudió la expresión de SYNPO2 en las células MDA-MB-231, que fué modificada significativamente por el tratamiento con vitamina C y posteriormente también lo hizo YAP1. Ambas proteínas son participantes clave Hippo y tienen funciones conocidas en el desarrollo de metástasis. Al activarse YAP1, promueve el ensamblaje de F-actina y la formación de lamelipodios que son esenciales para la movilidad e invasión celular.⁷³

Ante el tratamiento con vitamina C se reguló negativamente la expresión de YAP1 y aumentó la de SYNPO 2, esto a su vez inhibió aún más la actividad de YAP1. La vitamina C posteriormente inhibe el ensamblaje de F-actina y la formación de lamelipodios. Los resultados evidenciaron que la vitamina C inhibe la metástasis de TNBC independientemente de HIF-1 α y posiblemente también al afectar la expresión de YAP1 y SYNPO 2, al regular la movilidad celular y metástasis del cáncer. Estos resultados sugirieron que la suplementación con vitamina C oral tiene un papel potencial en la prevención y tratamiento de la metástasis de TNBC.⁷³

El TNBC está asociado con frecuencia a metástasis precoz y una supervivencia global corta. En otro estudio publicado en la revista The Lancet, en el año 2019, evaluó como la suplementación de vitamina C amplía la ventana terapéutica de bromodominio y los inhibidores extra-terminales (BETi) para el TNBC; estudios preclínicos han demostrado que BETi es eficaz en el tratamiento del cáncer de mama, especialmente en el TNBC, aunque se han presentado efectos secundarios graves a dosis eficaces, pero se demostró que la vitamina C sensibiliza al melanoma en el tratamiento con BETi, por lo que es aceptable que la vitamina C pueda mejorar la respuesta de TNBC a BETi. En este estudio se evaluó la eficacia del impacto de la vitamina C sobre compuestos pequeños incluido BETi, por medio de un cribado de alto rendimiento. Este reveló que la vitamina C mejoró la eficacia de diversos BETi estructuralmente no relacionados, en el tratamiento de TNBC.⁷⁴

En el año 2013, se realizó otro estudio publicado en la Revista Internacional de Oncología, en ratones Gulo KO que fueron privados o mantenidos con ascorbato en alimentos y agua durante 4 semanas antes y 2 semanas después de administrarles una inyección intraperitoneal de células de melanoma murino B16FO o de células de cáncer de mama 4T1 en la almohadilla mamaria de los ratones. La suplementación con ascorbato en ratones inyectados con células B16FO demostró una profunda reducción de la metástasis (71%), no evidenció metástasis en ratones inyectados con células 4T1, pero sí se observó una diferencia clara en el tamaño y composición

del tumor, especialmente a nivel de la expresión de proteínas y la expresión espacial de las proteínas entre los tumores 4T1.⁷⁵

En conclusión, la suplementación con ascorbato disminuyó la metástasis provocada por la exposición al melanoma por medio de la inyección intraperitoneal, también se presentó una reducción del crecimiento tumoral y una mayor encapsulación del tumor para frenar la invasión y metástasis de células malignas. También se moduló la secreción de citocinas inflamatorias. El escorbuto que es una consecuencia grave por la deficiencia de ascorbato, presenta cambios estromales generalizados similares a los cambios estromales locales presentes en el cáncer en las inmediaciones de células neoplásicas invasoras. Por todo lo anterior mencionado en este estudio se propone la suplementación con ascorbato en pacientes con cáncer para revertir sus síntomas escorbúticos y tratar el cáncer.⁷⁵

2.3.3. Vitamina E

La palabra vitamina E, es utilizada para referirse a los ocho compuestos naturales conocidos como tocoferoles, tocotrienoles (estos utilizan formas como α , β , γ y δ) y vitamina E sintética (todo-rac- α -tocoferol) así como análogos de la vitamina E, el RRR- α -tocoferol (α -T) análogo de ácido acético ligado a éter (α -TEA). Tanto el α -T como el todo-rac- α -tocoferol, pueden comprarse como acetato o succinato en suplementos tradicionales de vitamina E y como aditivos alimentarios para proteger a los lípidos de pro-oxidación. Las formas de tocotrienol se localizan en el aceite de palma, cereales y salvado de arroz. Las diversas investigaciones sobre las funciones anticancerígenas, tanto de los compuestos naturales de vitamina E como los sintéticos, no han sido definidas con claridad. Aún no hay evidencia de que los suplementos de vitamina E confieran protección contra el cáncer de mama.⁷⁶

Una exposición prolongada a estrógenos se ha relacionado epidemiológica y experimentalmente con un mayor riesgo de cáncer de mama. Este riesgo se ha asociado al papel que desempeña sobre la regulación de genes que están implicados en la proliferación de células mamarias y es mediado a través del RE. Las diversas vías independientes de este receptor, propuestas para la respuesta biológica del estrógeno incluida la carcinogénesis, están mediados por el metabolismo de estrógenos para generar radicales libres, moléculas genotóxicas y especies reactivas de oxígeno (ROS), que podrían estar relacionados con la patogénesis del cáncer de mama. Ya se han desarrollado estrategias para bloquear de una forma selectiva, el efecto de la sobre exposición al estrógeno para prevención y tratamiento de cáncer de mama en humanos. Los estudios han demostrado que los tocoferoles inhiben la formación y desarrollo de

cáncer relacionado a sus fuertes propiedades antioxidantes. Específicamente el α tocoferol que se encuentra en la sangre y los tejidos, también ha sido la forma de tocoferol más utilizada en estudios de prevención del cáncer, sin embargo, en ensayos humanos no se encontró un efecto preventivo del cáncer.⁷⁷

El γ tocoferol es el más abundante de la dieta de los estadounidenses y se encuentra en aceites vegetales (soja, maíz y semilla de algodón), en estudios realizados anteriormente con ratas Sprague Dawley (SD), inducidas por N-metil-N-nitrosourea (NMU), se demostró que el tratamiento con γ y δ tocoferol inhibió el crecimiento de tumores mamarios, pero no previene el HER2/neu-tumorigénesis dependiente. El gamma-tocoferol-metiltransferasa (γ -TmT), que es una mezcla de tocoferol natural y γ -tocoferol, ha demostrado que inhibe la tumorigénesis en modelos de cáncer de mama y otros tipos de cáncer de mama ER+, también ha inhibido el crecimiento tumoral en ratas SD por medio de la regulación a la baja de ER α , Akt y activación del PPAR γ . La suplementación dietética con γ -TmT, redujo el estrés oxidativo y nitrosativo, y aumentó la respuesta antioxidante dependiente de Nrf2 en hiperplasia mamaria temprana inducida por estrógenos en ratas ACI, también suprimió marcadores inflamatorios, inhibió la proliferación celular inducida por estrógenos y reguló la expresión de los receptores nucleares ER α y PPAR γ .⁷⁷

En la revista de Investigación de prevención del cáncer de Filadelfia, se publicó un estudio in vitro e in vivo realizado en el 2017, donde se evaluaron los efectos de los tocoferoles α , γ y δ , así como la mezcla natural γ -TmT, sobre la línea celular de cáncer de mama MCF-7 estimuladas con estrógenos. En los estudios in vivo se inyectaron estas células en las almohadillas mamarias de ratones inmunodeprimidos previamente implantados con sedimentos de estrógenos. Posteriormente se administraron dietas a los ratones con contenido del 0.2% de α , γ y δ tocoferol o γ -TmT durante 5 semanas. Esto disminuyó el volumen de los tumores en un 29%, 45%, 41% y 58% así también su peso en un 20%, 37%, 39% y 52%, respectivamente. El γ y δ tocoferol y γ -TmT, inhibieron la expresión genética que se relacionan con la proliferación celular (ciclina D1 y c-Myc) y genes relacionados con estrógenos (TFF / pS2, catepsina D y receptor de progesterona) en células MCF-7 estimuladas por estrógenos in vitro. Los tocoferoles γ y δ disminuyeron el nivel de estrés oxidativo provocado por los estrógenos y los marcadores de estrés nitrosativo (8-hidroxi 2'-desoxiguanosina y nitrotirosina), así mismos marcadores de daño (ADN, γ -H2AX).⁷⁷

Un hallazgo importante en este estudio es la ineficacia del α tocoferol ante las otras formas de tocoferol y esto pueda deberse a la presencia del grupo 5-metilo en el anillo cromanol, que es menos activo ante la eliminación de ROS y nitrógeno. Por lo que los tocoferoles α , γ y δ y γ -TmT, se consideran como factores dietéticos seguros y eficaces para la prevención y tratamiento del cáncer de mama mediado por estrógenos.⁷⁷

2.3.4. Carbohidratos

Los alimentos con contenido de carbohidratos consisten en azúcares, almidones y fibra dietética (polisacárido sin almidón), que son los que proporcionan la principal fuente de energía para el ser humano. Está demostrado que los azúcares libres son determinantes de los efectos adversos para la salud y existen directrices que restringen su uso. La fibra dietética y algunos almidones se han asociado a beneficios para la salud.⁵⁷

Los posibles mecanismos de la fibra dietética, sobre el cáncer de mama se asocian a que el incremento del consumo la misma se relaciona a una disminución de estradiol total y plasmático, los niveles de estrógeno plasmático y el aumento de los niveles de estrógeno vinculado a la globulina (SHBG), lo cual afecta la biodisponibilidad del estradiol, atándolo. En mamíferos existen fibras que atan al estrógeno a la circulación enterohepática y esto interrumpe su reabsorción, a su vez disminuye sus niveles circulantes. La existencia de un mecanismo que incluye la mayor excreción fecal de estrógenos, hace que no pueda absorberse a nivel intestinal inhibiendo la actividad bacteriana de la β -glucuronidasa o por unirse a la fibra de estrógenos no conjugados localizados en el colon. También se menciona la acción de los fitoestrógenos sobre el cáncer de mama, estos compuestos no esteroideos son localizados en plantas y en la mayoría de alimentos de origen vegetal como las isoflavonas (genisteína y daidzeína) y lignanos (secoisolariciresinol, enterodiol, enterolactona lariciresinol). Los fitoestrógenos pueden competir con los estrógenos para enlazarse a RE, es por esto que existe la hipótesis de que pueden actuar como moduladores selectivos de los RE y así desempeñar un papel en la quimioprevención del cáncer de mama.⁷⁸

La fibra dietética soluble se encuentra en pequeñas cantidades en casi todos los productos básicos y al combinarse con la fibra dietética insoluble, contribuyen a la fibra dietética total; se han asociado a diversas propiedades beneficiosas como reducción del colesterol y presión arterial, prevención de problemas gastrointestinales y protección ante el desarrollo de diversos cánceres, incluido el cáncer de mama. El ingerir fibra soluble se ha asociado a efectos protectores contra la proteína C reactiva (PCR), un marcador de la inflamación aguda.⁷⁹ En mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama, la ingesta de fibra dietética puede reducir los niveles de estrógenos por medio de la interferencia de fibra en el metabolismo enterohepático.⁸⁰

Los carbohidratos complejos están involucrados en casi todas las funciones básicas del organismo multicelular y se localizan en el glicocáliz que rodea a las células (red de glucoproteínas, glucolípidos y glucosaminoglicanos unido a proteínas de membrana, lípidos y

matriz extracelular), existiendo dos mecanismos principales detrás del tumor asociado a cambios en las estructuras de carbohidratos. El primer mecanismo llamado síntesis incompleta, que se identifica principalmente en cánceres de mama en etapa temprana, fue registrado por el deterioro del glucano complejo normal, en la síntesis de células epiteliales normales, llevando esto a la biosíntesis de estructuras de glicanos truncadas. El segundo mecanismo nombrado como neosíntesis, se observa en cánceres de mama en etapa avanzada, siendo clasificado por la inducción asociada al cáncer de genes implicados en la expresión de carbohidratos.⁸¹

En un estudio in vivo del año 2009, en el Departamento de Animales de la Universidad de Turku, Finlandia, realizado en ratones adultos de 36ERE-luciferasa (luc) ovariectomizados, se estudió la modulación de la señalización mediada por RE por medio de fuentes dietéticas de lignanos (cereales y linaza) e isoflavonas (soja). Estos ratones recibieron dietas isocalóricas suplementadas con linaza, centeno, trigo o soja durante 2 semanas y un grupo adicional de ratones fue desafiado con 17 β -estradiol (E2) luego de las 2 semanas de intervención dietética. En este estudio se demostró por primera vez que la dieta puede modular in vivo las respuestas mediadas por RE inducidas por E2. La dieta de salvado de centeno fue el regulador descendente más eficaz de la estrogenicidad inducida por E2. Una de las características más interesantes del salvado de centeno, es la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) a nivel intestinal. La conclusión a la que se llegó indica que la dieta con contenido de isoflavonas y lignanos pueden modular la señalización de estrógenos in vivo y se sugiere la posibilidad de modular el riesgo de enfermedades dependientes de estrógenos como el cáncer de mama.⁸²

2.3.5. Minerales

El Se es bien conocido como un oligoelemento esencial y un componente importante de la enzima antioxidante glutatión peroxidasa (GPx), que es fundamental para eliminar ROS y mantener el equilibrio de oxidación-reducción (redox). Los estudios han demostrado que el potencial anticanceroso del Se, inhibe el crecimiento de las células cancerosas de una manera dependiente de la dosis y tiempo. Al Se, se le ha atribuido a diversos beneficios para la salud, por su papel como agente preventivo del cáncer, en los efectos biológicos a través de varias selenoproteínas en las que se incorpora como selenocisteína, considerado como aminoácido.⁸³

La evidencia humana sobre los efectos del Se en la protección del cáncer de mama no está clara. Sin embargo, se realizaron estudios desde la década de 1980 en ratas, donde se realizaron carcinogénesis mamaria inducida por MNU, indicando que el Se tiene efectos quimiopreventivos del cáncer de mama. Estos estudios se centraron en la suplementación con

Se en las dietas de roedores, principalmente antes de la inducción del tumor, lo que da como resultado una protección ante el cáncer de mama basada en parámetros como: latencia tumoral más prolongada, menor número de tumores y menor crecimiento tumoral. La selenometilcisteína se ha identificado como compuesto que ejerce sus efectos protectores a través del metabolito crítico metilselenol. La forma principal de Se en el brócoli con alto contenido de selenio, que ha mostrado ser un carcinógeno mamario superior quimiopreventivo en comparación con otros compuestos de Se.⁸⁴

Varios estudios preclínicos han evaluado los efectos de la quimioterapia del Se, usando células de cáncer de mama que reflejan los pasos posteriores de la carcinogénesis mamaria. El potencial anticanceroso del Se, se da principalmente en varias formas químicas donde se menciona el selenito, MSA y MSC, así como los niveles supra-nutricionales.⁸⁴

Datos principalmente del sistema de modelos animales in vitro, muestran que el Se ejerce efectos protectores durante la carcinogénesis mamaria. Varias células y mecanismo moleculares se han implicado en la quimioprotección de Se, con efectos quimiopreventivos y quimioterapéuticos en el cáncer de mama y se incluyen actividades antioxidantes, protección al daño del ADN, inhibición de la proliferación celular, inducción de apoptosis, invasión y angiogénesis. En la quimioprotección se da la inhibición de la formación de aductos de ADN, rotura de ADN o cromosomas, ganancia o pérdida de cromosomas y la protección de la longitud de los telómeros y el ADN mitocondrial. En modelos animales de cáncer de mama, en las diferentes formas de Se, se ha demostrado que actúa en la fase de inicio de la carcinogénesis mamaria en ratas, inhibiendo los ductos por DMBA, posiblemente se deban a la regulación por Se de genes relacionados con el carcinógeno de fase I/II. Mientras la quimiopreención del cáncer, en la acción del selenito de sodio en ratas, son iniciadas por DMBA, que se asoció con la inhibición de la peroxidación lipídica en la glándula mamaria y en el hígado, actuando en la reducción de los niveles de óxido nítrico que pueden inducir los citotóxicos y efectos mutagénicos.⁸⁴

Un estudio realizado en el 2015 en Taiwán, evaluó el efecto de la levadura de selenio sobre el estrés oxidativo, inhibición del crecimiento y la apoptosis en células de cáncer de mama humano. La levadura de Se, dio como resultado un mayor aumento de la apoptosis temprana en las células MCF-7, también una menor proporción de apoptosis temprana y tardía en las células MDA-MB-231. Además, se identificaron cambios morfológicos nucleares y pérdida de potencial de membrana mitocondrial. Por lo anterior se concluye que una dosis de 100 a 1,500 ng Se/ ml de levadura de Se, puede aumentar el estrés oxidativo y así mismo estimular los efectos

inhibidores del crecimiento e inducción de apoptosis en las células de cáncer de mama, pero no afecta a las células no tumorigénicas.⁸³

2.3.6. Ácidos grasos

Omega-3 y 6

El uso clínico de los ácidos grasos ω -3 en el cáncer y caquexia ocasionada por este, ha sido de gran interés; se ha demostrado que las dietas con contenido de EPA y DHA, han retrasado el crecimiento, metástasis de tumores primarios y los implantes de carcinoma humano en células mamarias. El uso de aceite de pescado ha mejorado la eficacia de los quimioterapéuticos en mujeres con cáncer de mama. La utilización de estos ácidos grasos en la inhibición de la producción de prostaglandinas, favorecen en la modulación del crecimiento tumoral y apoptosis celular. La suplementación con EPA y DHA también puede reducir citoquinas proinflamatorias y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el TNF- α ha tenido un papel importante en el desarrollo de caquexia en pacientes con cáncer.⁸⁵

El principal componente del ω -3 es el ALA, quien a través de la vía de las desaturasas y elongasas se puede convertir en EPA y DHA. Una dieta rica en estos derivados del ω -3, aumentan su proporción en la membrana celular, especialmente en linfocitos, reducen AA en las membranas de estas células y los productos proinflamatorios derivados del ω -6. El AA es parte de la membrana celular, los fosfolípidos lo liberan al activarse la enzima fosfolipasa A2, durante las etapas iniciales de la inflamación. Luego la lipooxigenasa y ciclooxigenasa metabolizan al AA, generando eicosanoides bioactivos: prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos. El AA tiene dos vías de acción, las ciclooxigenasas, las cuales transforman al AA en tromboxano A2 y en diversas prostaglandinas. Un potente mediador de la inflamación, dolor, fiebre y aumento de permeabilidad vascular del AA, es la prostaglandina E2 (PGE2). En la segunda vía del AA participa la enzima 5-lipooxigenasa, por medio de esta se forman leucotrienos como leucotrieno B4 (LTB4), leucotrieno C4 y leucotrieno D4; potentes proinflamatorios que aumentan la permeabilidad vascular, actividad de células inmunes y estimulan la liberación de citoquinas inflamatorias.⁸⁵

En células cancerígenas de colon y melanoma, estos ácidos grasos provocan efectos antineoplásicos por la incorporación en las membranas celulares, concentración de fosfolípidos y los cambios de las funciones de algunas proteínas de membrana, por medio de la proteína β -catenina. Regulan la producción de eicosanoides proinflamatorios derivados del ω -6.⁸⁶

Los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) de la dieta tienen la capacidad de inducir modificaciones en la actividad de las enzimas lipooxigenasa (LOX) y ciclooxigenasa (COX) que afectan al crecimiento tumoral. En el año 2010, en un estudio realizado en el Instituto de Biología Celular, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina, se utilizó adenocarcinoma mamario transplantable (M3) murino en ratones BALB/c destetados. Este tipo de tumor está relacionado con una incidencia del 40% de metástasis pulmonar. Así mismo se estudió el efecto de dos dietas enriquecidas con aceites de nuez y cacahuate al 6% ricas en ω -3 y 9, sobre el adenocarcinoma de glándula mamaria murina. Los ratones fueron alimentados con estos aceites, durante 3 meses y luego fueron inoculados con el tumor, demostrando que las dietas enriquecidas con niveles altos de ω -9 reducen el crecimiento tumoral, metástasis e infiltración de leucocitos tumorales, al inhibir la actividad de LOX reduciendo la formación de eicosanoides pro-tumorigénicos, aumentó la síntesis de la 12(S)-HETE la cual induce la apoptosis y disminuyó la producción de PEG2.⁸⁷

En un estudio realizado en el 2013 en la Universidad de Guelph, Ontario Canadá, se emplearon ratones transgénicos para evidenciar el papel anticanceroso de los PUFA ω -3 en tumorigénesis mamaria. El modelo empleado en este estudio fue una plataforma simplista para estudiar el impacto de la exposición de por vida a PUFA ω -3 en ratones que expresan el gen fat-1, antes de que aparezca el tumor y se descubrió que los roedores que fueron alimentados con dietas ricas en PUFA ω -6 al inicio del desarrollo, desarrollaron más yemas tumorales (TEB) en comparación de los alimentados con más PUFA ω -3 que se han identificado como sitios de tumorigénesis mamaria. También se identificó que si el nivel de PUFA ω -3 aumenta en el útero y durante la pubertad, puede formar un entorno antiproliferativo, reduciendo el nivel de PUFA ω -6 y la proliferación general, dando como resultado menor riesgo de cáncer de mama. Además, se demostró que los PUFA ω -3, tienen un papel importante en los resultados sobre tumores y se concluyó que la exposición de por vida a los PUFA ω -3, disminuyen el desarrollo de tumores en un modelo agresivo de cáncer de mama HER-2+ y se confirma la evidencia de que los PUFA ω -3 pueden inhibir la tumorigénesis mamaria.⁸⁸

Otro estudio del año 2013 de la Universidad Estatal de Ohio, Columbus, USA, se utilizaron ratones transgénicos MMTV-HER-2 / neu hembra, a quienes se les asignó dietas ricas en PUFA ω -3 u ω -6, para estudiar los efectos de contenido de grasa en la dieta en etapas preinvasoras de la carcinogénesis mamaria mediada por HER-2/neu. En este estudio se concluyó que el aceite de pescado en la dieta, inhibe la hiperplasia ductal atípica en las primeras etapas de la carcinogénesis mamaria mediada por HER-2/neu, en relación con el aceite de maíz. Los cambios

histológicos se asociaron con la supresión de células epiteliales mamarias y la disminución de la expresión de COX-2 en tejido mamario.⁸⁹

2.3.7. Polifenoles

Los polifenoles derivados de alimentos pueden atenuar la formación y virulencia de las células madre del cáncer de mama. Las evidencias muestran que frutas y verduras ricas en fitoquímicos bioactivos como los polifenoles, ayudan a disminuir la incidencia de cánceres y riesgo de recaída. Los polifenoles dietéticos (curcumina, EGCG, resveratrol, quercetina, genisteína y 6-shogaol) son agentes prometedores para luchar contra las células madre del cáncer de mama (BCSC), actuando un porcentaje decreciente de células ALDH, CD44 /CD24 células o células portadoras de otros marcadores BCSCs y reduciendo malformación de mosferas y tumorigenesis in vivo; se dirigen a obtener BCSC mediante varios mecanismos, incluyendo el bloqueo de vías que mejoran la auto renovación de BCSC, alterando los nichos de BCSC mediando la señalización inflamatoria, factores de crecimiento cambiantes como HIF y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que suprime el casete de unión a ATP, transportadores de drogas, que regula a la baja de proteína de choque térmico 27 y proteína 5 de 70kDa, disminuyendo el receptor de estrógeno α 36 y activación de vías de señalización intracelular, incluidas las vías RAS/ERK y PI3K/AKT, y suprimir adipogénesis y metabolismo de lípidos.⁴⁴

En un estudio realizado en 2010 en el Centro Oncológico James Graham Brown de la Universidad de Louisville, se utilizaron ratas irlandesas *August-Copenhagen*, para determinar si las bayas dietéticas y ácido elálgico (EA), previenen la formación de tumores mamarios inducidos por E2 al alterar el metabolismo de los estrógenos. Las ratas se aleatorizaron en 5 grupos donde utilizaron las siguientes combinaciones: implante simulado + dieta control, implante de E2 + dieta control, E2 + 2.5% de frambuesa negra (BRB), E2 + 2.5% de arándano (BB) y E2 + ácido elálgico. Este informe mostró los cambios en la expresión de las enzimas metabolizadoras de E2 en ratas ACI como el efecto de las bayas.⁹⁰

Las bayas dietéticas y el ácido elálgico causaron una reducción neta de la expresión de las enzimas metabolizadoras de la fase I E2. La más eficaz en reducir la incidencia de tumores en 1% y 2.5% fue la frambuesa negra, también tuvo el mayor efecto en reducir la enzima de fase I en las fases iniciales. El arándano tuvo significativamente niveles más bajos de fenoles totales en comparación a la frambuesa negra, un menor efecto sobre la expresión de la enzima, aunque el efecto sobre los índices tumorales es más comparable, esto sugiere que diferentes antocianinas pueden estar actuando a través de un mecanismo alternativo. El ácido elálgico puede

actuar a través de mecanismos diferentes a la modulación de CYP1A1 para disuadir significativamente el crecimiento del tumor mamario.⁹⁰

Resveratrol

El resveratrol es una fitoalexina polifenólica derivada de plantas, tanto en roedores y seres humanos, cuando se consume por vía oral aproximadamente el 70-80% se absorbe por la difusión en los intestinos, conjugándose en glucurónidos y sulfatos, de modo que los niveles circulantes de trans-resveratrol alcanzan sus niveles de acción de 30 a 60 min después de la ingesta. El resveratrol inhibe la inflamación, la infección viral, estrés oxidativo, agregación plaquetaria y el retraso del crecimiento de células cancerosas en modelos in vivo.¹⁷

Un reporte del modelo in vivo inducidos químicamente, indicó que el resveratrol restringe las etapas tempranas de la MNU inducida en la carcinogénesis mamaria en ratas hembras. La carcinogénesis mamaria inducida por MNU se promovió con la exposición de resveratrol que resultó en una alteración endocrina en ratas hembras. Así mismo redujo la susceptibilidad a la carcinogénesis mamaria inducida por DMBA, inhibiendo la diferenciación de la glándula mamaria, la proliferación celular e induciendo la apoptosis y la reducción de la peroxidación de lípidos, con daño del ADN y apoptosis inducida en la carcinogénesis de mama. El resveratrol suprimió al 2,3,7,8-tetraclorodibenzo -P- dioxina (TCDD), indujo estructuras proliferativas en las glándulas mamarias, así como la metilación de BRCA1 mediante la inhibición de DNMT1, ciclina D1 y represor del receptor de aril-hidrocarburos reguladores al alza (AhRR) en ratas. La evidencia demostró la reducción del desarrollo de tumores de mama inducidos por E2, causó apoptosis y suprimió la mejora en el daño del ADN en los tejidos mamaros de ratas hembras. El resveratrol fue observado para inhibir la proliferación de cáncer de mama como las células madre aisladas de MCF-7 y SUM 159 mediante la supresión de la vía Wnt / β -catenina.¹⁷

En estudio in vitro realizado en el Instituto Nacional del Cáncer de Chittaranjan, Kolkata, India en el año 2015, sobre la combinación de resveratrol con otros fitoquímicos o agentes terapéuticos, demostraron eficacia contra los subtipos luminal A, luminal B, ER-, HER-2+ y basal de cáncer de mama. Los polifenoles como el resveratrol, quercetina, catequina y epicatequina, mostraron ser efectivos para inducir la detención del ciclo celular en la fase S por modulación bimodal de óxido nítrico (NO) / NOS en células T47D. Una combinación de resveratrol, quercetina y catequina a 0.5, 5 o 20 μ M, cada uno redujo significativamente la proliferación de células MDA-MB-231 y bloqueó la fase G2 / M de la progresión del ciclo celular in vitro.¹⁷

Curcumina (CUR)

La curcumina es un compuesto polifenólico, usado para tratar diversos tipos de enfermedades incluidos cánceres, entre ellos el de mama. En el uso de la formulación de los liposomas que contienen CUR se han identificado efectos inhibidores del crecimiento y proapoptóticos en las células cancerosas. La CUR nanoliposomal mostró efecto inhibitorio significativo sobre las células de cáncer de mama, específicamente en las MCF-7, con dependencia de la dosis.⁹¹ El complejo de liposomas 2-hidroxiopropil - γ -ciclodex-trina / CUR mostró actividad anticancerosa prometedora tanto en estudios in vitro como in vivo, esto contra la línea celular de cáncer de mama MCF-7.¹⁰

En este capítulo, se realizó una revisión exhaustiva de los suplementos nutricionales que hasta esta fecha han probado tener un efecto protector para contrarrestar el desarrollo del cáncer de mama, por lo cual pueden ser sugeridos para ser incluidos como parte de una dieta saludable, tomando en cuenta que los suplementos nutricionales son parte de la dieta diaria que consumimos. Algunos investigadores han enfocado su atención en algunas dietas que se han estudiado por tener efectos benéficos en la prevención del cáncer de mama; el tema de las dietas se profundiza en el siguiente capítulo.

Capítulo 3. Tipos de dieta

SUMARIO

- **Definición y generalidades de los tipos de dieta**
- **Tipos de dietas preventivos de cáncer de mama**
- **Mecanismos de acción de los tipos de dieta sobre la prevención de cáncer de mama**

La dieta que se consume diariamente influye en la calidad de vida, salud y longevidad de los seres humanos. La variabilidad de la dieta depende de muchos factores: de las preferencias personales, el acceso a los alimentos, el nivel educativo y socioeconómico, de la religión, la cultura y la producción de alimentos en las distintas áreas geográficas de cada país.⁹² El estudio de los diferentes compuestos bioquímicos de los alimentos ha sido indispensable para proponer dietas balanceadas, funcionales y saludables, que llenen los requerimientos diarios de vitaminas, minerales y otros nutrientes, con el fin de ayudar a la prevención y de mejorar la respuesta al tratamiento de diferentes problemas de salud, incluido el cáncer de mama. En este capítulo se identifican varios tipos de dietas y se estudia su relevancia para la prevención del cáncer de mama; las dietas incluidas son la dieta occidental, mediterránea, cetogénica, vegetariana y paleolítica.

3.1. Definición y generalidades de los tipos de dietas

La palabra dieta viene del griego “δίαιτα, diaita” que significa “forma de vida”, es considerada como la suma de los alimentos consumidos por el organismo.⁹² La dieta se estudia ampliamente como un componente modificable en los estilos de vida que podría influir en el desarrollo de cáncer de mama.

El prolongado uso de un tipo de dieta que contiene alimentos procesados y refrescos azucarados, que carecen de vitaminas, minerales y fibra, influyen en la salud, promoviendo el desarrollo de ENT.⁹³

3.2. Tipos de dietas preventivos de cáncer de mama

3.2.1. Dieta occidental

La dieta occidental o también conocido como “dieta estadounidense”, es una dieta rica en calorías. Este tipo de dieta incluye alimentos procesados “comida rápida”, productos de conveniencia, refrescos azucarados, aditivos alimentarios, grasas animales purificadas y carnes procesadas, por lo que carecen de fibras, minerales, vitaminas y otros nutrientes de origen vegetal como los antioxidantes. Estos tipos de productos alimentarios y su consumo se ha extendido en los países tanto de ingresos altos como los de bajos ingresos, por lo que se ha identificado aumento de enfermedades asociadas a la dieta.⁹³ La dieta occidental es asociada fuertemente con un mayor riesgo de cáncer de mama. Al respecto ha identificado que la ingesta dietética en especial de carne roja y procesada, independientemente del peso corporal está estrechamente relacionada con el riesgo de cáncer y pronóstico.⁹⁴

Al realizar una búsqueda de estudios en relación a la dieta occidental y el cáncer de mama, se incluyeron 3 estudios (1 estudios de revisión sistemática y metanálisis, un estudio transversal y un estudio de casos y controles), los cuales evidenciaron una relación de la dieta occidental y el riesgo de cáncer de mama.

Una revisión sistemática y meta-análisis de estudios observacionales realizados en países de Norte América, Sur América, Europa y Asia, publicada en enero del año 2019, analizó las asociaciones entre patrones dietéticos y riesgo de cáncer de mama. En los 32 artículos (14 estudios de cohorte y 8 estudios de casos y controles), se realizó una agrupación de los análisis, encontrando que un patrón dietético occidental fue asociado con un aumento del riesgo del 14% (95% IC: RR 1,14), esto comparado con un patrón dietético prudente que se asoció con una reducción del 18% en el riesgo de cáncer de mama (95% IC: RR 0,82). La conclusión es que existe una asociación positiva entre un patrón dietético occidental y el riesgo de cáncer de mama, fue significativo entre las posmenopáusicas, pero no las mujeres premenopáusicas y significativo para los tumores con receptores hormonales positivos.⁹⁵

El estudio de cohorte del Biobanco del Reino Unido y un meta-análisis realizado en el 2018, evaluó el consumo de carne roja y procesada y su relación con el desarrollo de cáncer de mama. La población general del estudio (262,195 participantes) corresponde a mujeres comprendidas entre 40 y 69 años de edad que fueron elegibles por medio del Biobanco del Reino Unido. En este estudio se realizó un seguimiento de 7 años, donde 4,819 mujeres (1.8%) del total de mujeres elegibles, desarrollaron cáncer de mama, demostrando que el consumo de carne roja y procesada tuvo un mayor riesgo. Así también se realizó una interacción estadísticamente

significativa con la ingesta de verduras cocidas, indicando que en las participantes que no comieron carne procesada, la incidencia de cáncer fue de 2.46 por 1000 habitantes por año. Mientras que la incidencia de las que tuvieron una ingesta mayor de carne procesada fue 2.55 por 1000 habitantes por año. En este metanálisis se evaluaron 10 estudios de cohorte elegibles, además de las del Biobanco del Reino Unido, haciendo una totalidad de 11 estudios con datos de 40,257 cánceres incidentes en mujeres. De los 11 estudios, 10 de ellos dieron como resultado una relación dosis-respuesta significativa entre el consumo de carne procesada y cáncer de mama, independientemente del estilo de vida, sociodemográfico, obesidad y factores dietéticos.⁹⁶

En un estudio transversal realizado entre 2007 y 2008 en Madrid, España, reclutaron a 35,844 mujeres con las edades entre el rango de 45 y 69 años, que asistieron al cribado de cáncer de mama. El estudio consistió en evaluar la densidad mamográfica de las participantes teniendo en cuenta la evaluación de dos patrones dietéticos, identificados en un estudio de casos y controles previos como asociaciones con el riesgo de cáncer de mama. Las asociaciones entre la adherencia a los distintos patrones dietéticos y la densidad mamográfica, fueron evaluados con modelos de regresión logística ordinal con intersecciones aleatorias específicas. Los hallazgos de los análisis multivariantes confirmaron que aquellas pacientes que demostraron una alta adherencia al patrón dietético occidental tenían una densidad mamográfica más alta, esto comparado con las pacientes con patrón dietético mediterráneo que no se relaciona con la densidad mamográfica, teniendo en cuenta que una alta densidad mamográfica es considerada como factor de riesgo clave para el cáncer de mama. Este estudio apoya a otras investigaciones que exploraron la asociación entre la densidad mamográfica y nutrientes específicos como el patrón dietético occidental.⁹⁷

3.2.2. Dieta mediterránea

En la dieta mediterránea tradicional es más abundante el consumo de alimentos de origen vegetal, un moderado consumo de vino, bajo consumo de carnes rojas y procesadas, un bajo a moderado consumo de lácteos, pescado, pollo y huevos. Un rasgo característico de esta dieta, es el consumo de aceite de oliva extra virgen como fuente principal de lípidos, cuyo consumo data de 5,000 años A.C. y es considerado como “un regalo de los Dioses”, y por ello catalogado como una de las dietas más saludables. Por lo anterior y debido a su rica historia, la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO), le otorgó a la dieta mediterránea el título de patrimonio cultural intangible de la humanidad.^{98,99}

Los alimentos de origen vegetal incluidos en la dieta mediterránea, pueden aportar vitaminas y producir químicos con la facultad de disminuir la incidencia de cáncer y también, un efecto neutralizante de compuestos químicos cancerígenos a los que se expone diariamente el ser humano. De los compuestos producidos por alimentos de origen vegetal, algunos tienen propiedades antioxidantes, otros actúan en la regulación de la proliferación y diferenciación celular, en la síntesis y reparación del ADN, además de los que reducen la formación de aductos en el ADN e inhibición de compuestos químicos cancerígenos, los que intervienen en la respuesta inflamatoria a infecciones e inmunológica, en la activación e inducción de enzimas metabólicas que actúan en el metabolismo y excreción de compuestos químicos cancerígenos y, finalmente los que poseen actividad hormonal que puedan tener un papel importante sobre tumores hormono dependientes.⁹⁸

En la Revista Europea de Nutrición Clínica en el 2018, se realizó un meta-análisis que incluyó 13 metaanálisis de estudios observacionales y 16 meta-análisis de ensayos con relación a la intervención de la dieta mediterránea. Dentro de los resultados seleccionados en este meta-análisis, se determinó que una mayor adherencia a este tipo de dieta, se asociaba a una mayor protección frente a ENT, sobre todo cáncer en general. En el cáncer de mama 18 estudios de casos y controles, con 15,000 personas a estudio, demostró una reducción del riesgo, pero 2 meta-análisis de estudios de cohortes con 1,500,000 personas no presentaron evidencias. Esta discrepancia puede relacionarse a las limitaciones de los datos dietéticos y auto informados, así como al sesgo del informe.¹⁰⁰

La evidencia actual es limitada, por lo que en este meta-análisis se sugirió que, en estudios futuros se aplique un estudio estadístico eficiente para detectar resultados clínicos y pueda cuantificarse la adherencia de la dieta mediterránea y los efectos en la salud y calidad de vida.¹⁰⁰

En un estudio de casos y controles de 2014 en España, con 1,017 casos incidentes de cáncer de mama y 1,017 controles sanos emparejados de edad similar sin antecedente de cáncer de mama, evaluaron los patrones dietéticos y el riesgo de desarrollar cáncer de mama en mujeres españolas, estratificadas por el estado menopáusico y el subtipo tumoral. Los resultados en este estudio, determinaron que el uso de una dieta de tipo occidental es predisponente para el desarrollo de cáncer de mama, por el contrario, la dieta mediterránea se relaciona con menor riesgo. Las consecuencias de una dieta occidental fueron similares en todos los subtipos de tumores estudiados y el efecto protector de la dieta mediterránea fue mayor en TNBC. Todo esto confirma el efecto negativo que tiene el uso de la dieta occidental sobre el desarrollo de cáncer de mama y se demuestra que una dieta con ingesta rica en frutas, vegetales, legumbres, pescado

azul y aceites vegetales, puede favorecer en la prevención contra subtipos de cáncer de mama, con mayor evidencia en los de tipo TNBC.¹⁰¹

En un ensayo clínico aleatorizado realizado en centros de atención primaria de salud en España, del año 2015, evaluaron en 4,282 mujeres entre los 60 a 80 años de edad con un elevado riesgo de enfermedad cardiovascular, el efecto de dos intervenciones con dieta mediterránea, complementadas con aceite de oliva extra virgen, con frutos secos o controlada con sugerencias para reducir la grasa en la dieta. El análisis de resultados de un ensayo anterior, determinó que la intervención dietética mediante la dieta mediterránea acompañada de suplementación con aceite de oliva extra virgen, produce un efecto beneficioso como prevención primaria ante el cáncer de mama. Estos resultados se basaron en pocos casos incidentes y deben confirmarse con estudios más amplios.¹⁰²

3.2.3. Dieta Cetogénica

La dieta cetogénica se caracteriza por un bajo consumo de carbohidratos que lleva a provocar niveles bajos de insulina y elevados de cortisol, promoviendo la formación de cuerpos cetónicos en el hígado. Este tipo de dieta promueve la salud metabólica y promueve prevención contra el cáncer y ETN, por medio de diversos mecanismos: 1) reduciendo los niveles de insulina, 2) mejorando la oxidación del sustrato mitocondrial con el fin de aumentar las especies de oxígeno reactivas mitocondriales y adaptación antioxidante hormonal y 3) efectos antioxidantes y antiinflamatorios; existen variaciones de esta dieta, como la rica en triglicéridos de cadena media (TCM), dieta Atkins modificada (DAM) y la de bajo índice glicémico (DBIG). La recomendación es el consumo de suplementos vitamínicos y el uso de citrato de potasio, con la finalidad de prevenir complicaciones relacionadas a la práctica prolongada de este tipo de dieta.^{92,103}

Los estudios que evalúan los efectos de la dieta cetogénica en la prevención del cáncer de mama, son escasos y con tamaños de muestra relativamente pequeños, además en la mayoría de estudios se evidencia más su acción durante las fases de la enfermedad, su tratamiento y recuperación. A continuación, se exponen algunos estudios epidemiológicos recientes: a inicios del año 2021 en Alemania, se realizó un ensayo denominado KOLIBRI de intervención nutricional de un solo sitio, no aleatorizado, de etiqueta abierta, donde se combinaron distintas fases de pacientes hospitalizados y ambulatorios durante 20 semanas.¹⁰⁴

En dicho ensayo se estudiaron distintas dietas para pacientes con cáncer durante la fase de rehabilitación, en una n=152 mujeres con edad media de 51.7 años, quienes pudieron elegir su dieta. Las dietas utilizadas fueron dieta estándar saludable (SD), dieta baja en carbohidratos

(LCD) y dieta cetogénica (KD). El índice de masa corporal (IMC) normal, la composición corporal positiva y el rendimiento físico junto con los efectos de las terapias locales y sistémicas, son predictores del pronóstico de cáncer de mama de gran importancia. En este ensayo se realizó la pregunta de si las dietas KD y LCD son seguras y compatibles con el rendimiento físico y la calidad de vida en pacientes con cáncer, la respuesta fue: sí lo son, en pacientes con cáncer de mama durante su proceso de rehabilitación. Así mismo se demostró que tanto la KD bien definida como la LCD menos estricta, provocaba resultados positivos en la composición corporal, rendimiento físico y calidad de vida en pacientes con cáncer de mama en período de rehabilitación, en comparación a la SD que no logró cumplir estos resultados, se cree que este tipo de dieta está destinada para personas sanas, ya que estas tienen necesidades metabólicas distintas a los pacientes con cáncer.¹⁰⁴

Los pacientes que tienen tumores requieren una mayor demanda periférica de ácidos grasos y proteínas, en cuanto a los tumores, los mismos utilizan a la glucosa como principal fuente de energía.

Una dieta que le proporcione fuentes suficientes de grasa y proteínas a un paciente con cáncer y tenga restricción de carbohidratos, es la dieta cetogénica. En el 2011 se realizó un estudio piloto en la Facultad de Medicina de la Universidad de Wuerzburg, Alemania, con 16 pacientes con cáncer avanzado. El interés por los medios de comunicación en este estudio, hizo que las consultas por pacientes con cáncer aumentarían en dicho hospital, en búsqueda de terapias complementarias para mejorar su estilo de vida y su dieta. Pero la mayoría de estos pacientes se encontraban en etapas terminales o los que se encontraban libres de enfermedad, luego de la terapia primaria y deseaban prevenir una recaída. Estos dos grupos no se utilizaron haciendo que se redujera la cantidad de pacientes que cumplían los requisitos del estudio. La dieta restringida en carbohidratos y rica en grasas, la toleraron solamente 5 pacientes de 16, por 3 meses y otros 7 durante 5 semanas hasta su muerte. Los resultados sugirieron que una KD puede mejorar la calidad de vida y los parámetros sanguíneos clásicos en pacientes con metatumores avanzados, pero para determinar los efectos sobre la calidad de vida o la progresión de la enfermedad son necesarios estudios aleatorizados con mayor cantidad de pacientes.¹⁰⁵

En la fase III del estudio KETOCOMP aprobado por la Asociación Médica de Baviera, *Landesaerztekammer* Bayern en el 2020, estudiaron el impacto de la KD en la composición corporal de pacientes con cáncer de mama durante el tratamiento con radioterapia; en el estudio original se utilizaron tres cohortes de pacientes con cáncer de mama, rectal, cabeza y cuello. Pero en este estudio se utilizó solamente pacientes con cáncer, de 52 pacientes que fueron llamados a participar en este estudio para utilizar la KD, solamente 32 participaron en este y 29 completaron

el estudio, los cuales fueron incluidos en el análisis. Los pacientes fueron divididos en dos grupos: el grupo 1 recibió un desayuno cetogénico que consistía en ingerir 250 ml de una bebida cetogénica con contenido de 20g de triglicéridos de cadena media por 100 ml, más un suplemento de aminoácidos esenciales "*Mastes Amino Acid Pattern (MAP)*", y el grupo 2 continuó con una KD conformado por alimentos integrales y complementado con MAP. Los resultados en pacientes que consumieron KD en lugar de SD mejoró su composición corporal durante la radioterapia, reduciendo su peso corporal debido a la pérdida de masa y a la rápida pérdida de agua, poco después de haber iniciado la dieta, también la KD provocó cambios hormonales favorables para las pacientes con cáncer de mama.¹⁰⁶

En un estudio de cohorte prospectivo y sistémico en el 2016 realizado en la clínica de práctica privada de Heilbronn, Alemania, se estudiaron a 78 pacientes con tumores de diferentes tipos de cáncer, de los cuales 18 eran de cáncer de mama. En los pacientes se monitorizaron los niveles de trans-ketolasa-like-1 (TKTL1) un marcador tumoral que se asocia a la glucólisis aeróbica de células tumorales y su grado de adherencia de los pacientes a una KD. El estado del tumor se correlacionó con la expresión de este marcador, indicando que los tumores más progresivos y agresivos, requieren de un nivel mayor de glucólisis aeróbica. De los resultados obtenidos, se sugirió que existe un vínculo positivo entre la expresión de TKTL1 y progresión del cáncer, también existió un vínculo negativo entre la dieta cetogénica y la expresión de este marcador. La KD puede ser de gran utilidad en pacientes con cáncer, ya que las células cancerosas rara vez utilizan cuerpos cetónicos, este tipo de dieta suprime los nutrientes y las necesidades energéticas del tumor en crecimiento, pero no afecta el funcionamiento fisiológico del cuerpo. En este estudio se recomendó que puede ser beneficioso sugerir a los pacientes con cáncer adoptar la KD, aunque aún son necesarios más estudios para tener más claro sus usos.¹⁰⁷

3.2.4. Dieta vegetariana

Esta dieta es considerada como un estilo de vida, que ha demostrado grandes beneficios para la salud humana. La dieta vegetariana bien estructurada contiene verduras, frutas, granos, legumbres, nueces y semillas, estos elementos brindan una nutrición adecuada. Este tipo de dieta carece de alimentos de animales y sus derivados, es por ello que puede causar una ingesta reducida de ciertos nutrientes. Como es sabido, se reconoce que uno de los tres patrones dietéticos saludables, surge de una ingesta menor de grasas saturadas, colesterol y proteína animal, así como mayor ingesta de fibra dietética, ácido fólico, vitamina C y E, carbohidratos complejos, carotenoides y otros fitoquímicos.¹⁰⁸

Una dieta vegetariana equilibrada es apropiada para todas las etapas del ciclo de vida, son beneficiosas en la prevención y el tratamiento de enfermedades, como cardiovasculares, hipertensión, osteoporosis, enfermedad renal, diabetes, demencia y cáncer.¹⁰⁹ El consumo de una dieta vegetariana, al ingerir grandes cantidades de fibra, vitaminas y minerales ha demostrado beneficios en la reducción de algunos tipos de cáncer, entre ellos la reducción de cáncer de mama ya que se ha evidenciado una disminución de la cantidad de estrógenos encontrados en la grasa animal.¹⁰⁸

La dieta vegetariana cuenta con distintas conductas alimenticias, esto depende los tipos de alimentos que son ingeridos. Entre los tipos de vegetarianismo más destacados se mencionan; ovo-lacto-vegetariano (consumo de alimentos derivados del huevo y leche, semillas, cereales), lacto-vegetarianos (no consumen productos de origen animal exceptuando la leche), vegetariano parcial (se alimentan de frutas de diversos tipos, cantidades pequeñas de carnes de aves o pescado) y vegetarianos estrictos o veganos (alimentos exclusivamente de origen vegetal), entre otros. Una ingesta alta de vegetales sin almidón, productos lácteos, dietas ricas en calcio y nutrientes antioxidantes e inflamatorios pueden disminuir el riesgo de cáncer de mama, tanto en mujeres pre y posmenopáusicas.¹⁰⁸

En un estudio de casos y controles multicéntrico, comprendido entre los años 2013-2015, evaluó los patrones dietéticos y riesgo de cáncer de mama entre mujeres del norte de India. La muestra fueron mujeres de 30 a 69 años de edad, con registro de cáncer de mama recién diagnosticado, y los controles (hospitalarios o poblacionales) que se emparejaron con los casos por edad y región. Los participantes se registraron como no vegetarianos, ovo-lacto-vegetarianos y lacto-vegetarianos, el estudio incluyó una población de 400 casos de cáncer de mama y 354 controles. El 54% de los participantes informaron que la adherencia de por vida a su patrón dietético fue más de 10 años y el 24% por 10 años, el 11.5% faltó información respecto al tiempo del consumo. El resultado obtenido es que los casos que tienen una dieta lacto-ovo-vegetariana tienen un menor riesgo de un diagnóstico de cáncer de mama, en comparación con las no vegetarianas y lacto-vegetarianas.¹¹⁰

Un meta-análisis de estudios observacionales publicado en el año 2019, evaluó el patrón dietético de vegetales, frutas y soja y cáncer de mama. Aquí se incluyó un total de 12 estudios de cohortes, incluidos 15 conjuntos de datos, entre ellos 5 estudios realizados en Europa, 5 en América del Norte, 4 en Asia y 1 en Oceanía. Todos los sujetos de los estudios no tenían antecedentes de cáncer de mama y se utilizó una población basada en información. Como resultado se evidenció que el patrón dietético de vegetales, frutas y soja fue asociado

inversamente con el cáncer de mama, por lo que las mujeres deben de comer más de estos alimentos a temprana edad, para reducir el riesgo de cáncer de mama.¹¹¹

Una revisión sistemática y un meta-análisis de estudios de cohortes prospectivos publicado en el año 2017, de distintas cohortes de Institutos Nacionales de Salud / Asociación Americana de Personas Jubiladas, Estudio de Salud Adventista-2, Estudio Vegetariano de Oxford, Investigación prospectiva europea sobre el cáncer y la nutrición, Estudio de cohorte de mujeres del Reino Unido y Los Países Bajos Estudio de cohorte-Cohorte de investigación de carne compararon dietas vegetarianas, semi y pesco- vegetarianas con una dieta no vegetariana para así evaluar los riesgos relativos de cáncer de mama entre las dietas. En dicha revisión, se incluyeron 9 estudios, y se realizaron estudios en 6 cohortes donde representaron 686,629 individuos y 3,441, 4,062 y 1,935 casos de cáncer de mama, colorrectal y de próstata, respectivamente. La evaluación de las dietas vegetarianas y el riesgo de cáncer de mama con la dieta no vegetariana, analizó cuatro conjuntos de datos de los estudios, donde se representa más de 35,000 personas y 3,441 casos de mama examinados. El estudio reportó que ninguno de los análisis mostró asociación significativa entre la dieta vegetariana y un menor riesgo de cáncer de mama, esto comparado con una dieta no vegetariana.¹¹²

En la publicación de un meta-análisis del 2013 realizado en Estados Unidos, China y algunos países de Europa, sobre la ingesta de verduras crucíferas (verduras que presentan flores en forma de cruz, como el repollo, brócoli, bruselas y coliflor) y la asociación inversamente con el riesgo de cáncer de mama, se incluyeron 13 estudios epidemiológicos, 11 estudios de casos y controles y 2 estudios de cohortes, lo que representa un total de 18,673 casos agrupados. Como resultado de todos los estudios reportaron que una ingesta alta de verduras crucíferas fue asociada significativamente con la reducción del riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, existe un número escaso de estudios prospectivos sobre el efecto protector de las verduras en el cáncer de mama.¹¹³

3.2.5. Dieta paleolítica

La dieta paleolítica o dieta Paleo (DP), es aquella que imita la dieta de nuestros antepasados en la edad de piedra. La versión moderna consta de ciertos patrones: a) alto consumo de frutas, hierbas, especias y verduras, b) moderado a alto consumo de carnes magras, órganos, pescado y huevos, c) moderado consumo de nueces y semillas d) exclusión de alimentos procesados, legumbres, cereales, productos lácteos y aceites vegetales (excepto el de oliva y coco), d) la última característica que distingue a la DP de otras dietas y la que le otorga

cierta superioridad sobre otras dietas, denominadas como saludables incluida la DM, son los cereales y las legumbres a los que se les ha asociado con alteración de la integridad de la barrera intestinal y la promoción de ENT como el cáncer.⁹²

En Shanghai, China, se realizó un estudio de casos y controles, anidado en un ensayo controlado aleatorio en el año 2010. Este estudio abarcó un total de 266,064 mujeres chinas trabajadoras de una fábrica textilera, la muestra incluyó 327 mujeres afectadas y 1,070 controles. En el mismo, se evaluó si la ingesta de frutas y verduras se asociaba a un menor riesgo de desarrollar fibroadenomas mamarios. El riesgo de fibroadenomas, se incrementó con una actividad física intensa en los 20 años, tener un familiar en primer grado con antecedente de cáncer de mama y el antecedente de bultos benignos en las mamas previas, además se evidenciaron tendencias decrecientes significativas en el riesgo de desarrollar fibroadenomas al ingerir frutas y verduras y se presentó un menor riesgo en mujeres que pasaron por una menopausia natural, utilizando anticonceptivos orales (ACO) y con ejercicio moderado. La conclusión de este estudio fue que una dieta compuesta por un aporte rico en frutas y verduras y el uso de ACO reduce el riesgo de desarrollar fibroadenomas.¹¹⁴

En el año 2016, el Departamento quirúrgico del hospital Shunde de medicina tradicional China, realizó un meta-análisis sobre el consumo de pescado y el riesgo de cáncer de mama, donde se utilizaron 27 artículos (8 de cohorte y 19 de casos y controles). Por mucho tiempo se pensó que el pescado desempeñaba un papel en el desarrollo de cáncer de mama, este meta-análisis resumió la evidencia con respecto a esto, pero los estudios incluidos presentaron algunas discrepancias y estas puedan deberse a lo siguiente: el pescado aporta ácidos grasos esenciales, ciertas vitaminas y minerales, brindando ciertos efectos protectores contra el cáncer, pero debido a los contaminantes presentes hoy en día en el pescado como mercurio, bifenilos policlorados, residuos de organoclorados y otras sustancias químicas, el poder protector contra el cáncer de mama puede verse inhibido por estas.¹¹⁵

Algunos estudios epidemiológicos también sugirieron que los pesticidas y algunos productos químicos, están relacionados con el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Los ácidos grasos esenciales como el ω -3 se han asociado con poderes anti-oncogénicos y los ω -6 como pro-oncogénicos, los niveles de ω -3 en peces de agua dulce es menor y el ω -6 se encuentra en mayor cantidad, en comparación a los peces marinos, el ω -6 se asoció con el crecimiento de células de cáncer de mama en humanos, también el cáncer de mama posmenopáusico se asoció de forma positiva con la elevada ingesta de ω -6. Además, debido a la cocción a elevadas temperaturas del pescado y las aminas heterocíclicas (HA) e hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH) formados durante la misma, pueda estar relacionado a la formación de cáncer.

La ingesta dietética auto informada utilizada, fue deficiente y estaba plagada de problemas de error aleatorio y sistemático asociada a las características de los participantes. En los resultados no se logró obtener una conclusión de si el consumo de pescado tenga un efecto protector sobre el cáncer de mama. Por la pequeña cantidad de estudios de cohorte incluidos en este meta-análisis, se sugirió que son necesarios más estudios de cohorte prospectivos con un tamaño de muestra mayor, para confirmar el efecto del pescado sobre el cáncer de mama.¹¹⁵

La Revista Cáncer de Mama de Tokio, Japón, publicó en el año 2014 un meta-análisis que investigó sobre el consumo de huevos y el riesgo de desarrollar cáncer de mama, este incluyó 13 estudios (estudios de cohorte y de casos y controles). Los huevos son uno de los alimentos más nutritivos y con gran aporte de proteínas, los ingredientes nutricionales de los huevos podrían estar involucrados en el mecanismo del posible efecto de su consumo sobre el desarrollo de cáncer de mama. Estos poseen altos niveles de colesterol (435 mg por 100g), la cantidad recomendada diaria es de 300 mg, en uno de los estudios incluidos evaluaron la ingesta dietética del colesterol y el cáncer, se determinó que una elevada ingesta de este, se relacionaba con un mayor riesgo de diversos tipos de cáncer, sin embargo, en el desarrollo de cáncer de mama no se asociaban al colesterol.¹¹⁶

También se dice que los huevos son fuente de aminos heterocíclicas, formadas durante la cocción a elevadas temperaturas y diversos tipos de compuestos cancerígenos se producen al freír alimentos ricos en proteínas, sobre todo cuando la temperatura de cocción es muy alta y las grasas utilizadas para freír aumentan en mayor medida la actividad mutagénica de algunos de estos compuestos. Esto podría explicar el por qué las mujeres europeas presentan mayor riesgo de cáncer de mama. Algunos investigadores tienen la creencia de que los huevos pueden reducir el riesgo de cáncer de mama, por ser fuente de ciertos aminoácidos, luteína, zeaxantina y ácidos grasos omega 3 y 6, pero estos datos no han sido probados en estudios experimentales o con datos epidemiológicos importantes.¹¹⁶

En este meta-análisis se demostró que consumir una cantidad de huevos ≥ 2 . ≤ 5 / semana se asociaba a un mayor riesgo de cáncer de mama y un consumo ≥ 1 , < 2 / semana o > 5 / semana no se asoció con mayor riesgo. Este resultado es coherente con el proyecto pooling, que determinó una asociación positiva débil e inesperada de riesgo de cáncer de mama al consumir dos huevos por día. Todos los análisis incluidos demostraron que el consumo moderado de huevos podría asociarse al aumento de cáncer de mama y este meta-análisis mostró que el consumo de huevos se asociaba con el riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas, esto debido a los ingredientes nutricionales de los huevos o por el tratamiento de reemplazo hormonal por la formación de estrógenos, pero este contenido no estaba aún claro.¹¹⁶

3.3. Mecanismos de acción de los tipos de dieta sobre la prevención de cáncer de mama

3.3.1. Dieta occidental

La dieta occidental puede llegar a inducir la inflamación, por lo que de esta manera una inflamación crónica contribuye al desarrollo de ENT, entre ellas el cáncer de mama. Por lo que una dieta occidental puede llegar a desencadenar una activación inmunitaria errónea.⁹³

El consumo prolongado de una dieta occidental influye en la fisiología y la salud, en cambios patológicos de los lípidos, el metabolismo energético, así mismo como la activación del sistema inmunológico. Estudios en roedores y humanos establecieron que el patrón dietético de la dieta occidental se asocia a marcadores elevados séricos de inflamación, esto demostrando que el sistema inmunológico responde a la dieta occidental directamente e indirectamente.⁹³

En un enfoque nutricional basado en mujeres evaluó el riesgo de un entorno del consumo de una dieta occidental, esto asociado a un aumento de la grasa, el metabolismo de los estrógenos, ω -6, ω -3 de la proporción de ácidos grasos poliinsaturados, y el ω -6 de la conversión de los ácidos grasos poliinsaturados en eicosanoides proinflamatorios y así mismo la carcinogénesis.¹¹⁷

En un estudio de modelos de primates no humanos, realizado en Estados Unidos en el año 2019, se demostró que el consumo de una dieta occidental influye en la microbiota de la glándula mamaria así como en los perfiles de metabolitos. Además, se identificaron niveles más bajos de metabolitos de ácidos biliares, metabolitos de taurocolato (TCA) y el glucocolato (GCA) en las glándulas mamarias de monos consumidores de la dieta occidental. Este resultado sugiere que los cambios de metabolitos pueden reflejar cambios en el metabolismo microbiano que se localiza dentro de las glándulas mamarias, esto influenciado en los regímenes de la dieta.⁹⁴

3.3.2. Dieta mediterránea

La base fundamental de la dieta mediterránea (DM) es ser rica en plantas y baja en alimentos de alta densidad, proporcionar altas cantidades de flavonoides antioxidantes, carotenoides y vitaminas, así como ser favorable de ácidos grasos (ω -3 y ω -6), es por ello que este tipo de dieta fue asociado con un menor riesgo de todos los subtipos de cáncer de mama en mujeres.⁹⁴

Distintos departamentos de la Facultad de Medicina de *Wake Forest, Winston-Salem* de Estados Unidos, publicó en el año 2018 un estudio donde se realizó una comparación del consumo de la dieta mediterránea y el consumo de dieta occidental. En este estudio se alimentaron a monos hembras con dieta occidental o con una dieta mediterránea durante 31 meses y se usaron secciones de tejido de glándula mamaria en secuencias de genes 16S como estudio. El consumo de la dieta mediterránea condujo a una mayor abundancia de lactobacillus en las glándulas mamarias, en comparación con los monos alimentados con la dieta occidental. Esto demostró que, en los monos alimentados con la dieta mediterránea, las glándulas mamarias tenían niveles más altos de metabolitos de ácidos biliares colato, glicocolato (GCA), TCA y quenodesoxicolato (CDCA) y un aumento de compuestos bioactivos procesados por bacterias. Este estudio evidenció que la dieta afecta el microbioma de la glándula mamaria, estableciendo una vía mecánica alternativa para la prevención del cáncer de mama.¹¹⁸

3.3.3. Dieta vegetariana

Según estudios la ingesta de vegetales y aceite de oliva, se ha asociado a la protección del riesgo de cáncer de mama, en especial contra los cánceres HER2 +.¹¹⁷ Los beneficios de una dieta vegetariana surge de una menor ingesta de grasas saturadas, colesterol y proteína animal y así mismo una mayor ingesta de fibra dietética, magnesio, ácido fólico, vitaminas en especial C y E, carotenoides y entre otros fitoquímicos. Los vegetales en especial los vegetales crucíferos son ricos en glucosinolatos, precursores de los isotiocianatos (ITC) y el indol-3-carbinol, estos tienen propiedades anticancerígenas.¹¹³

Las ITC se ha planteado que reduce el riesgo de cáncer de mama, esto mediante la inhibición de las enzimas activadoras de fase y así mismo la inducción de enzimas desintoxicantes de fase II. “Las enzimas desintoxicantes pueden proteger a las células contra la iniciación del cáncer al neutralizar los electrófilos endógenos y exógenos en el tejido mamario”.¹¹³

Un componente de las verduras crucíferas, el isotiocianato de bencilo (BITC), inhibe el crecimiento de las células de cáncer de mama en humanos en cultivo. Un estudio publicado por la revista *The Breast*, revista oficial de la Sociedad Europea de mastología, proporcionó evidencia in vivo de la eficacia de BITC en la prevención de la carcinogénesis mamaria en ratones MMTV-neu, se correlacionó con la supresión de la proliferación celular y así mismo el aumento de la apoptosis. “la administración de BITC dio como resultado la sobreexpresión de E-cadherina y la filtración de células T CD3 (+) en el tumor”. La evidencia demostró que la incidencia de hiperplasia mamaria en ratones de control y los grupos de la dieta combinada entre 1 y 3 mmol de BITC por

kg, redujo significativamente la hiperplasia mamaria tras la administración dietética de BIT (prueba de Fisher $P=0.05$).¹¹⁹

El Departamento de Farmacología y Biología Química, del Instituto del Cáncer de la Universidad de Pittsburgh, Pensilvania, Estados Unidos, realizó un estudio en el año 2010, sobre el BITC para determinar la eficacia in vivo contra xenoinjertos de cáncer de mama humano MDA-MB-231, en donde se evidenció que BITC retarda el crecimiento de las células MDA-MB-231 que fueron implantadas subcutáneamente en ratones desnudos hembras, no se evidenció pérdida de peso ni un otro efecto secundario. Sin embargo, se correlacionó con la proliferación celular reducida, y la inhibición de la angiogénesis in vivo mediada por BITC, también se correlacionó con la regulación baja de los niveles de proteínas del receptor del VEGF en el tumor. Como resultado este estudio evidenció la eficacia anticancerosa in vivo de BITC, esto contra los xenoinjertos de MDA-MB-231, asociado a una reducida proliferación celular y supresión de la neovascularización.¹²⁰

3.3.4. Dieta cetogénica

La KD se ha utilizado de forma segura y con éxito como terapéutico para distintas poblaciones clínicas; se sabe que las células sanas y tumorales utilizan como fuente de energía la glucosa, la dieta KD genera el efecto *Warburg* en las células tumorales, efecto que hace que las células tumorales utilicen primordialmente la glucólisis en lugar de la fosforilación oxidativa para la producción del adenosín trifosfato (ATP). En los últimos años el uso de la KD en el tratamiento del cáncer ha adquirido gran interés por su posible papel en la disminución del tamaño tumoral y el aumento de la sensibilidad a los fármacos para su tratamiento. La evidencia existente es mayor en estudios preclínicos que en humanos, algunos de los posibles efectos que ejerce la KD en las células cancerígenas como efecto metabólico es la producción de cuerpos cetónicos, un menor estímulo de las vías de señalización que se relacionan con la proliferación celular, el sistema de óxido reducción se ve afectado al disminuir el sustrato de la glucólisis y reprogramación transcripcional.^{103,121}

A continuación, se exponen estudios in vivo e in vitro, que explican los mecanismos de acción de la KD en el cáncer de mama:

La Universidad de Thomas Jefferson de Estados Unidos, en el Departamento de Biología de Células madre y Medicina Regenerativa, se realizó un estudio en el año 2010 donde evaluaron como las cetonas y el lactato predisponen al crecimiento tumoral y la metástasis, evidenciando que las células cancerosas epiteliales utilizan el metabolismo mitocondrial

oxidativo. Con anterioridad se identificó que la pérdida de caveolina-1 estromal (Cav-1) se asoció como un predictor para la recurrencia temprana del tumor, metástasis a ganglios linfáticos, resistencia al tamoxifeno y a un mal resultado clínico en pacientes con cáncer de mama. En este estudio se propuso un nuevo modelo con el propósito de comprender el efecto Warburg en el metabolismo tumoral. En este modelo las células cancerosas epiteliales inducen la glucólisis aeróbica en los fibroblastos adyacentes asociados al cáncer, con el fin de generar metabolitos ricos en energía como el 3-hidroxi-butilato y el lactato. Luego estos metabolitos son transferidos a las células cancerosas epiteliales, para poder ingresar al ciclo del ácido tricarbóxico (TCA) mitocondrial, para experimentar fosforilación oxidativa, promoviendo una alta producción de ATP. A este nuevo modelo se le denomina “efecto *Warburg* inverso”.¹²²

Con estos hallazgos y utilizando un modelo de cocultivo, demostraron que las células cancerosas epiteliales MCF-7 tienen la facultad de regular negativamente la expresión de Cav-1, como de las mitocondrias en los fibroblastos adyacentes a través de la autofagia/micofagia. En este estudio se pudo evidenciar que los productos finales de la glucólisis aeróbica, se impulsan el crecimiento tumoral (el hidroxibutilato lo hizo 2.5 veces en el volumen del tumor sin aumento de la angiogénesis) y la metástasis, el lactato no provocó aumento del tamaño, pero sí tuvo efecto sobre la colonización/metástasis pulmonar. Debido a la actividad pro-metastásica del L-lactato debe restringirse su uso médico en pacientes con cáncer. A pesar de esto los cirujanos oncológicos continúan utilizando el Lactato de Ringer I.V, antes, durante y después de la extirpación quirúrgica de un tumor, aumentando de forma innecesaria el riesgo de progresión de enfermedad metastásica.¹²²

Con el apoyo de la Universidad de Cambridge *Research*, Reino Unido, en el año 2017 se realizó un estudio en ratones transgénicos portadores de tumores mamarios espontáneos MMTV-NEU-NT, para estudiar la acción del β -hidroxibutilato (β -OHB) sobre el crecimiento, metabolismo y acetilación global de la histona H3 de tumores mamarios espontáneos; los ratones fueron tratados con β -OHB y se monitoreó el crecimiento tumoral. También se utilizó una línea celular derivada de dichos tumores, para medir la captación de β -OHB y glucosa y la producción de lactato en presencia o ausencia de β -OHB y se descubrió que al utilizar el β -OHB provocaba aceleración del crecimiento tumoral y que los tumores no mostraban una acetilación mejorada de la histona H3. Aquí se encontró que el crecimiento de los tumores mamarios espontáneos de ratón por la β -OHB, debido al metabolismo oxidativo de este, reduce su valor por debajo del nivel en el que induce la inhibición del crecimiento tumoral al inhibir la desacetilación de las histonas, al estar oxidado contribuye al equilibrio del ATP de la célula tumoral y la glucosa libre de la oxidación al estar disponible puede aumentar la síntesis anabólica.¹²³

En la Facultad de Medicina de la Universidad de Nanjing, China, en una revisión sistemática y meta-análisis de 2014 se utilizaron ratones hembra NOP, los cuales expresaron la proteína de fusión HER2/Neu-Ovoalbúmina bajo el promotor del virus mamario (MMTV) y expresan el mini gen Trp53 y se preguntaban si las dietas bajas en carbohidratos (CHO) reducen la incidencia de tumores en modelos de ratones espontáneos de cáncer de mama. Este tipo de ratones tienen una probabilidad del 70 al 80% de desarrollar tumores mamarios a lo largo de su vida, a las 8 semanas de vida se les cambió a dietas CHO al 15% u occidental, 9 semanas después encontraron que la glucosa era significativamente baja en los que usaban dieta CHO, los pesos se mantuvieron estables en ambos grupos luego de las 8 a 9 semanas, pero fueron bajos en la dieta baja en CHO, este tipo de dieta tiende a reducir la masa corporal a largo plazo. El 70% de los ratones con dieta occidental desarrollaron tumores durante su vida útil y solo uno alcanzó una esperanza de vida normal y menos del 30% de ratones con dieta CHO desarrollaron tumores y más de la mitad superaron la esperanza de vida normal. Estos estudios a largo plazo en ratones utilizando dietas con un 15% de CHO, con alta amilosa, 58% de proteínas y un 26% de grasa, sugieren que es segura y eficaz.¹²⁴

En un estudio de 2020 realizado en Estados Unidos, se investigó el efecto de una dieta cetogénica y la sinergia con rapamicina, un fármaco utilizado contra el cáncer al inhibir el mTOR (molécula que promueve el crecimiento celular e inhibe la apoptosis) en un modelo de cáncer de mama en ratones FVB/N-Tg hembra de cuatro semanas de vida, en el 100% de los ratones se desarrollaron tumores de mama espontáneamente en toda su vida. Estos tumores son visibles a partir de las 5 semanas de ablandamiento y a los 4 meses el 80-94% de los ratones habrán desarrollado metástasis pulmonar. En total eran 34 ratones y se dividieron en 6 grupos, 17 utilizaron una dieta SD y 17 una dieta KD, 2 semanas luego de estar en el laboratorio se devuelven al investigador y se les asignó inmediatamente grupos dietéticos: SD+ rapamicina a 0.4 mg/kg, SD+ rapamicina a 4 mg/kg, KD+ rapamicina a 0.4 mg/kg y KD+ rapamicina a 4 mg/kg.¹²⁵

La concentración de glucosa e insulina en sangre de los ratones fueron más bajas al utilizar la KD y los de β -OHB fueron más altas en ratones con SD. El crecimiento tumoral y la metástasis de tumores primarios de mama se inhibieron y la esperanza de vida fue mayor para la KD, en comparación de SD. La rapamicina mejoró la supervivencia en ambos grupos, pero al combinarla con KD fue más eficaz que al hacerlo con SD. La KD combinada con medicamentos existentes da un enfoque bastante alentador para aumentar los efectos terapéuticos de la terapia contra el cáncer.¹²⁵

3.3.5. Dieta paleolítica

La DP que ya se ha indicado, consta de ciertos patrones de alimentos. En ellos se encuentra un moderado consumo de nueces, semillas, carnes magras, pescado y huevo., así como un alto consumo de frutas, hierbas, especias y verduras.

Como se ha indicado las nueces son parte de esta dieta y apoyan efectos benéficos en las enfermedades crónicas, entre ellos el cáncer por lo que se buscó e identificó un estudio sobre el mecanismo de prevención del cáncer de mama mediante nueces publicado en el 2012, por medio de la Universidad Estatal de Pensilvania, Estados Unidos. En este estudio se evidenció que las nueces contienen moléculas bioactivas, entre ellas el ALA, fitoesteroles y ω -6 PUFA que contribuyen en los beneficios. los extractos derivados de aceite de nuez disminuyen la proliferación de las células MCF-7, así también como ALA y β -sitosterol. La administración de la nuez en la dieta, demostró una disminución en el crecimiento de cáncer de mama, esto implantado en ratones, por lo que la expresión génica de ALA en la línea celular TM2H de cáncer de mama en ratón indicó que esta molécula tiene múltiples dianas celulares con genes diana del receptor activado por proliferador de peroxisoma (PPAR), del receptor X farnesoide (FXR) y de los genes diana del receptor X del hígado (LXR). Así mismo se demostró que los componentes de la nuez ALA y β -sitosterol fueron activadores más eficaces de FXR, cuando se aplicó los componentes de la nuez a las células MCF-7, se correlacionaron entre el IMC y la proliferación de células de cáncer de mama in vitro.¹²⁶

El EA es un polifenol flavonoide, que puede encontrarse de forma abundante en nueces, algunas frutas como granada, uvas moscatel y fresas, alimentos que forman parte de la DP; se ha evidenciado que el EA inhibe la proliferación de las células cancerosas y actúa en las células del cáncer de mama MCF-7 principalmente en la detención del ciclo celular en la fase G0/G1. Para lograr comprender los mecanismos moleculares que provocan inhibición en el crecimiento de esta línea celular, se utilizó una micromatriz de ADN complementario (ADNc), para explicar los cambios en el perfil de la expresión génica; se escogieron 41,000 genes de los cuales 4, 738 responden al tratamiento con EA por 24 hrs. Los genes escogidos eran responsables de la detención del ciclo celular, apoptosis, biosíntesis de esteroides, el lisosoma, empalme, procesamiento de proteínas en el retículo endoplásmico y la replicación del ADN.¹¹⁶

Otra evidencia fue que las ciclinas (A2 y E2) se regulan negativamente en las células MCF-7. Finalmente, los resultados demostraron que el EA inhibe por medio de la detención del ciclo celular y la inhibición de la proliferación, el crecimiento de células del cáncer de mama. Así mismo se evidenció que la vía de señalización de TGF- β /Smads, se confirmaron mediante RT-

PCR en el tiempo real y análisis de transferencia *Western*, por lo que este podría ser un enfoque terapéutico para el tratamiento de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, ya que el EA inhibió el crecimiento de estas células por medio de la vía TGF- β /Smads. La sugerencia es realizar más estudios con modelos in vitro y análisis de muestras humanas para la reafirmación de los mecanismos en la prevención del cáncer de mama.¹²⁷

Un estudio in vivo de 2011 por parte del Departamento de Bioquímica y Microbiología de la Facultad de Medicina, en la Universidad Marshall, Estados Unidos, llevó a cabo una investigación, realizada por medio de parejas reproductoras de ratones que portaban un transgén para el antígeno T grande de SV40 con un promotor de proteína de unión a esteroides de próstata de rata C3. Lo esperado era que los ratones transgénicos hembra desarrollarán cáncer de glándula mamaria por la expresión del antígeno T grande. Las hembras SV129 se separaron en dos grupos, a 10 ratones se les asignó una dieta que contenía 10% de aceite de maíz y a los otros 10 ratones se les asignó nueces, luego de dos semanas las hembras se cruzaron con machos homocigotos C3(1) /Tag y las crías fueron destetadas a los 21 días de edad y se les asignó a las 2 dietas. El objetivo de este estudio fue evaluar los efectos provocados por el consumo de nueces sobre el riesgo de cáncer en la glándula mamaria.¹²⁸

Los resultados evidenciados indicaron que el consumo de nueces podría alterar de forma significativa la expresión de diversos genes y el desarrollo de cáncer de glándula mamaria. Tanto la madre como sus crías consumieron nueces y al hacerlo de forma natural y como parte de la dieta habitual, redujeron significativamente el desarrollo de cáncer de la glándula mamaria y también redujo la multiplicidad de este ratón transgénico. El consumo de nueces después del destete, disminuyó el desarrollo del cáncer de glándulas mamarias y se observó una reducción del 40% en la incidencia de tumores y una reducción del 44% en la multiplicidad, en comparación a ratones no expuestos.¹²⁸

Las sustancias involucradas en la inhibición del cáncer podrían ser el ω -3, el β - sitosterol el cual su cantidad contenida, fue menor en las nueces (71mg/kg) en comparación a su contenido dentro del aceite de maíz (968mg/kg), y la vitamina E, esta última se asoció a efectos del γ -tocoferol al hacer más lento el crecimiento de las células cancerosas, al contrario el α - tocoferol no evidenció beneficios contra el cáncer y por bloquear la actividad del γ - tocoferol, pero de la misma manera no se consumió una cantidad alta a través de las nueces para generar ese efecto. En conclusión, una exposición pequeña a las nueces por medio de la dieta en estos ratones transgénicos hizo más lento el desarrollo y disminuyó la multiplicidad de cáncer en las glándulas mamarias, pero esto no definió el mecanismo de acción ni algún ingrediente activo involucrado. Su contenido en la dieta se asoció a alteraciones en las vías de señalización celular que están

involucradas con la diferenciación celular y la apoptosis, haciendo este estudio relevante para los humanos, siendo necesarios más estudios para identificar los mecanismos asociados a la supresión de tumores. Sin embargo, los seres humanos ingieren la nuez entera y no solamente componentes específicos. Esto da la probabilidad de que incluir las nueces como parte de una dieta saludable podría disminuir el riesgo de cáncer de mama en humanos.¹²⁸

Actualmente debido al acceso de tipo de información a través de redes sociales muchas personas deciden seguir dietas de moda que prometen resultados maravillosos, aunque no cuenten con estudios que respalden sus supuestos beneficios. Por esa razón los profesionales de la salud deben conocer los diferentes tipos de dieta que son parte de los factores de riesgo para el desarrollo de ENT, así como las que brindan efectos protectores para el desarrollo de ENT y cáncer de mama. Desde temprana edad es indispensable recomendar el consumo de una dieta saludable. En el siguiente capítulo se discute acerca de los suplementos nutricionales y los tipos de dieta más beneficiosas para la prevención de cáncer de mama en mujeres.

Capítulo 4. Análisis

El cáncer de mama es una patología causada por la acumulación de regulaciones genéticas alteradas provocando un crecimiento y la expansión celular anormal.¹⁰ Este evento se cree que está relacionado con las condiciones ambientales, el estilo de vida y la nutrición.²² En relación a la nutrición está suele ser del tipo modificable, es decir, que el individuo tiene la capacidad para corregirla, al incluir o excluir algunos elementos, entre ellos se mencionan los aspectos nutricionales como los suplementos nutricionales y tipos de dietas.

Con frecuencia, la dieta que consume la mayoría de la población no es balanceada, en la actualidad los alimentos que se ingieren diariamente contienen una alta cantidad de grasas saturadas, azúcares refinados y se ha incrementado el consumo de alimentos ultraprocesados. En la dieta se encuentran todos aquellos compuestos o nutrientes que pueden actuar como protectores o desencadenantes del cáncer.²²

Las mujeres tienen predisposición al desarrollo de cáncer de mama por factores no modificables como los genéticos, el sexo, la edad y la raza, y factores modificables como el alcoholismo, la obesidad, la falta de actividad física y el consumo excesivo de grasas. Tanto la obesidad como el cáncer de mama, constituyen un problema importante para la salud pública y han aumentado su prevalencia a lo largo de los últimos años en mujeres.¹²⁹ Es por ello, que las mujeres deben de conocer y asesorarse adecuadamente sobre los aspectos modificables, especialmente los nutricionales que pueden ser eficaces ante la prevención del cáncer de mama, ya que existe desinformación a través de las redes sociales o de la recomendación de boca en boca, muchas veces basada en creencias o consejos sin fundamento científico.

Debido a la alta incidencia del cáncer de mama en mujeres a nivel mundial,⁸ es necesario analizar los diferentes tipos de dietas y suplementos nutricionales más efectivos y seguros para su implementación en la terapia médica nutricional de esta patología.

Como resultado de la presente investigación documental se describieron los aspectos nutricionales más frecuentemente utilizados en la prevención del cáncer de mama, entre ellos lo suplementos nutricionales y tipos de dietas; además, se evaluó de manera concisa el mecanismo de acción de estos aspectos nutricionales sobre la epigenética del cáncer de mama. Muchas veces el término “dieta” es alusivo a perder peso y forma parte de patrones de moda en la sociedad, y no se utiliza como un factor preventivo de las ENT.

En la última década se ha despertado mucho el interés por investigar sobre los tipos de dietas y suplementos nutricionales para la prevención del cáncer de mama. La interpretación de

estos estudios ha quedado abierta para el análisis por parte del investigador y del lector interesado en este tema. Gracias a los estudios realizados hasta el momento, se ha abierto un área nueva en el campo de la terapia médica nutricional en el cáncer, en donde se pueden poner a prueba diferentes hipótesis relevantes al tema.

En este estudio se investigaron los efectos preventivos de los suplementos nutricionales ante el cáncer de mama, siendo estos los macro y micronutrientes, así como también los polifenoles. En relación a los micronutrientes, entre las vitaminas, la vitamina A evidenció una moderada reducción del riesgo en el cáncer de mama; de los tipos de la vitamina B, el consumo diario de ácido fólico (200-320 mg) evidenció un menor riesgo de cáncer de mama principalmente en aquellas mujeres con elevado consumo de alcohol;⁵⁰ así mismo se identificó que el ácido fólico reduce marginalmente el riesgo del tipo ER- y la cobalamina reducía el riesgo del tipo ER+.⁴⁶

En los estudios sobre el uso de la vitamina E y C, se encontró asociación a un menor riesgo de mortalidad y recurrencia del cáncer de mama, sin embargo, la vitamina C por sí sola no demostró un efecto preventivo.^{46,54} Los efectos del consumo de vitamina D no son concluyentes, aún son necesarios más estudios para determinar su uso en la reducción del riesgo de cáncer de mama.^{52,53} La suplementación de minerales como el selenio no evidenció un papel preventivo del cáncer de mama. Sin embargo, estudios que midieron la concentración de selenio en las uñas de los pies y a nivel sérico, demostró ser útil como predictor de cáncer de mama.^{60, 61}

En relación con los macronutrientes, entre los carbohidratos se evidenció que el consumo de fibra dietética es beneficioso para evitar el desarrollo de ENT. Para mejorar la calidad de los carbohidratos ingeridos, se recomienda el mayor consumo de granos integrales y la disminución del consumo de carbohidratos sólidos que contienen almidón, por ejemplo, los granos de cereales, patatas y yuca; ya que se ha demostrado que un índice glicémico alto, aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de mama.^{57,58}

De los ácidos grasos el consumo de ω -3, con mayor predilección en los de tipo marino, demostró tener un mayor efecto protector contra el cáncer de mama por sus efectos anti inflamatorios y al mejorar los niveles de adipoquina y estrógenos en el tejido adiposo; por el contrario, el consumo de ω -6 se asoció con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama. Lo anterior, sugiere la necesidad de dar asesoramiento sobre hábitos alimenticios y la importancia de consumir pescado.⁶³

Los polifenoles son sustancias no energéticas localizadas en las plantas y frutas, según algunos estudios demuestran efectos anticancerígenos.³⁹ El consumo de alimentos naturalmente ricos en polifenoles es el método preferido para administración, aún sobre el consumo de

suplementos, ya que se ha evidenciado su eficacia a través de su mecanismo de acción sobre el organismo como protector ante el cáncer de mama y para coadyudar a la mejoría en mujeres con un diagnóstico ya establecido. Por el contrario, el consumo alto de vino tinto que contiene polifenoles presentó un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama, pero su consumo de bajo a moderado puede ser beneficioso.⁶⁵ Así mismo se evidenció que el alto consumo de té verde en mujeres presentó una reducción del 19% de riesgo de cáncer de mama.⁶⁷

También se estudiaron 5 tipos de dietas utilizadas actualmente por la población para la prevención y tratamiento del cáncer, de las cuales se analizaron las que pueden ser más beneficiosas con respecto a la prevención del cáncer de mama en mujeres, siendo examinadas la dieta occidental, mediterránea, vegetariana, paleolítica y cetogénica. Para que la dieta sea un factor protector, esta debe contener una cantidad adecuada de alimentos de origen vegetal y reducir la ingesta de alimentos con potencial cancerígeno alto. De la dieta mediterránea, catalogada como una de las dietas más saludables, se evaluaron tres estudios. Un meta-análisis, uno de casos y controles y un ensayo clínico, todos demostraron que esta dieta produce un efecto beneficioso como prevención primaria ante el cáncer de mama.¹⁰⁰⁻¹⁰²

La dieta vegetariana es identificada por contener una ingesta alta de vegetales sin almidón y sin carnes. Durante la búsqueda se encontraron cuatro estudios, tres meta-análisis y un estudio de casos y controles, dos de los estudios de meta-análisis y el de casos y controles la avalan como beneficiosa, ya que puede disminuir el riesgo de cáncer de mama.^{110,111,113} Sin embargo, un meta-análisis del año 2017 no mostró una asociación significativa entre la dieta vegetariana y un menor riesgo de cáncer de mama.¹¹²

La dieta paleolítica también conocida como dieta paleo, que es similar a la dieta vegetariana y mediterránea, con la característica de que excluye el consumo de cereales y legumbres, no mostró un efecto protector en la prevención de cáncer de mama⁹²; se identificaron tres estudios, de los cuales dos meta-análisis no demostraron un beneficio preventivo,^{115,116} sin embargo, un estudio de casos y controles demostró ser preventivo ante la aparición de fibroadenoma mamario.¹¹⁴

En la dieta cetogénica, caracterizada por un bajo consumo de carbohidratos, todos los estudios analizados llegaron a la conclusión que tiene un efecto beneficioso en el tratamiento de la mayoría de tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de mama, sin embargo, no se encontraron suficientes estudios que la asocien como un factor protector en relación directa con el cáncer de mama y de los pocos estudios encontrados no presentaban un tamaño de muestra significativa. No se identificaron estudios que demostraran beneficio preventivo ante el desarrollo de cáncer de mama.^{92,103-107}

Finalmente, se analizó la dieta occidental que es la más utilizada tanto en países de alto y bajo ingreso, altamente rica en el consumo de calorías y baja en el consumo de frutas y verduras.⁹³ En esta dieta, se evaluaron tres estudios, una revisión sistemática de meta-análisis, un estudio de cohorte y un estudio transversal, los cuales concluyeron que este tipo de dieta no es beneficioso como método preventivo del cáncer de mama, por el contrario, es un factor de riesgo clave para el desarrollo del mismo.⁹⁴⁻⁹⁷

Al analizar la estrecha relación entre el cáncer de mama y un patrón dietético inadecuado, podemos considerar algunos tipos de dieta y suplementos nutricionales como intervención nutricional preventiva del cáncer de mama en mujeres. Los resultados sugirieron que la dieta puede alterar la epigenética del organismo y estas alteraciones podrían llegar a aumentar o disminuir el riesgo de cáncer. En varios estudios se observó que en varios estudios que algunos suplementos y tipos de dieta disminuyen la carcinogénesis, y otros estudios reportaron su uso como elementos coadyuvantes en el tratamiento del cáncer de mama.

Las recomendaciones para las pacientes sobre la prevención del cáncer de mama se enfocan en cambios de estilo de vida. Esto implica, hacer énfasis en el consumo de una dieta saludable que aporte los nutrientes alimentarios necesarios para el funcionamiento del organismo, además de las otras intervenciones como no fumar, restricción del consumo de bebidas alcohólicas, control de peso, actividad física, promoción de la lactancia materna, limitar las dosis y duración de la terapia hormonal, limitar la exposición a la radiación y a la contaminación ambiental.

Las recomendaciones importantes sobre la atención de la salud con enfoque preventivo incluyen, el consumo de suplementos nutricionales y tipos de dieta saludable, los cuales deben ser elegidos de una manera individualizada con base en las características y necesidades de cada paciente. Sin embargo, es común que las mujeres no reciban la orientación nutricional adecuada a una temprana edad, para adoptar un patrón de alimentación preventivo ante cualquier tipo de cáncer y en especial el cáncer de mama. Este problema suele ser frecuente, tanto en países subdesarrollados como desarrollados.

La dificultad de establecer una dieta saludable en la población se ve limitada por la industrialización alimentaria, el difícil acceso a los alimentos y suplementos, y además por la escasa información e interés por adoptar un estilo de vida saludable. Sin embargo, este tipo de intervenciones podría beneficiar a las mujeres para prevenir el desarrollo de cáncer de mama tanto a edades tempranas como postmenopáusicas, reduciendo así, la incidencia de esta patología.

Para que un suplemento nutricional sea recomendado y se encuentre disponible, se deben realizar todas las fases de los ensayos clínicos que permitan evaluar su eficacia en la inhibición de la proliferación celular y el crecimiento tumoral, y sus beneficios en las pacientes con cáncer de mama, todo esto previo a la comercialización al público general.

La ingesta de ciertos suplementos nutricionales y la adopción de dietas como la mediterránea y las otras que han demostrado ayudar en la prevención del cáncer de mama, provocan efectos beneficiosos e incluso se utilizan junto a diversos tratamientos farmacológicos durante diferentes fases de la enfermedad. Por esto, durante las campañas de prevención contra el cáncer de mama, además de las recomendaciones, como el autoexamen de mama y el uso de exámenes complementarios para su detección, se debe incluir los aspectos nutricionales que permitan llevar un estilo de vida saludable.

Una de las dificultades para implementar medidas de prevención nutricional en la población femenina, puede deberse a la poca información sobre estos beneficios con la que cuenta el personal de salud por un lado, y los intentos fallidos y el desánimo en cambiar el estilo de vida por la paciente. Esta monografía presenta información valiosa acerca de los tipos de dieta y suplementos nutricionales eficaces ante la prevención de cáncer de mama.

Con base a todo lo anteriormente revisado, consideramos que la mejor forma de prevenir el desarrollo del cáncer de mama en mujeres, es adoptar una dieta saludable aunado a la actividad física. Recomendamos a las mujeres principalmente optar por una dieta de tipo mediterránea, ya que se evidencia que es una de las dietas más completas con respecto al contenido de micronutrientes y el balance de macronutrientes útiles para la prevención del cáncer de mama. Sin embargo, también es necesario consumir asociado a la dieta, suplementos nutricionales que contengan vitamina A, C, D, E, cobalamina y ácido fólico, así como los minerales, selenio y zinc; flavonoides y polifenoles; fibra dietética y omega 3, para llenar los requisitos nutricionales que no se obtengan de la dieta.

Es importante que los médicos y especialmente los ginecólogos, conozcan acerca de este tema, para que de forma temprana puedan brindar un plan educativo más completo a las mujeres, con el fin de integrar elementos de medicina preventiva que ayude a disminuir el riesgo de desarrollo de cáncer de mama en sus pacientes.

Conclusiones

En esta revisión se identificaron estudios que evidencian la influencia de algunos suplementos nutricionales y dietas como factores protectores para disminuir el riesgo de desarrollar cáncer de mama y sustentan la importancia de continuar estudiando la epigenética de esta enfermedad.

Los suplementos nutricionales que se asocian a cambios benéficos en la epigenética del cáncer de mama, como factores protectores, son las vitaminas A (carotenoides y retinoides), C, D, E, cobalamina y ácido fólico; minerales, selenio y zinc; flavonoides y polifenoles, como el resveratrol; fibra dietética y omega 3.

Las dietas que se han asociado a cambios en la epigenética y ayudan para la prevención del cáncer de mama son la dieta mediterránea y la vegetariana. Así mismo se han demostrado los beneficios de la dieta cetogénica como coadyuvante durante el tratamiento del cáncer de mama.

Recomendaciones

A las Facultades de Ciencias Médicas y de Ciencias Químicas y Farmacia de la USAC, y de otras universidades del país: Invertir esfuerzos y enfocarse en investigaciones que analicen la asociación del tipo de dieta y suplementos nutricionales que influyen en la prevención del cáncer de mama, tomando en cuenta la diversidad dietética en las diferentes regiones de nuestro país, para brindar recomendaciones accesibles y culturalmente adecuadas.

Al personal de salud del Ministerio de Salud Pública y a los médicos que atienden la salud de la mujer en la consulta privada: Incluir dentro del plan educativo de todas las mujeres atendidas, el pilar de la dieta y los suplementos nutricionales que a través de la evidencia científica han probado que inciden en la prevención y tratamiento de cáncer de mama, con el fin de integrar elementos de medicina preventiva y cambiar del modelo reactivo en el que se ubica actualmente nuestro sistema de salud.

Referencias bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. Alimentación sana [en línea]. Ginebra: OMS; 2018 [citado 30 Ago 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>
2. Organización Mundial de la Salud. Cáncer de mama [en línea]. Ginebra: OMS; 2021 [citado 30 Ago 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
3. Ambrosone CB, Zirpoli GR, Hutson AD, McCann WE, McCann SE, Barlow WE, et al. Dietary supplement use during chemotherapy and survival outcomes of patients with breast cancer enrolled in a cooperative group clinical trial (SWOG S0221). *J Clin Oncol* [en línea]. 2020 Mar [citado 30 Ago 2021]; 38(8):804-814. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31855498/>
4. Norman HA, Butrum RR, Feldman E, Heber D, Nixon D, Picciano MF, et al. The role of dietary supplements during cancer therapy. *J Nutr* [en línea]. 2003 Nov [citado 30 Ago 2021]; 133 (11 Suppl 1): 3794S–3799S. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14608116/>
5. Velicer CM, Ulrich CM. Vitamin and mineral supplement use among US adults after cancer diagnosis: a systematic review. *J Clin Oncol* [en línea]. 2008 Feb [citado 30 Ago 2021]; 26(4):665-673. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18235127/>
6. White CM. Dietary supplements pose real dangers to patients. *Ann Pharmacother* [en línea]. 2020 Ago [citado 30 Ago 2021]; 54(8):815-819. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31973570/>
7. Temple NJ. The marketing of dietary supplements in North America: the emperor is (almost) naked. *J Altern Complement Med* [en línea]. 2010 Jul [citado 30 Ago 2021]; 16(7): 803-806. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20645880/>
8. Global cancer observatory. Cancer Today. Data Visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020. (Graphics) [en línea]. Lyon, France: Globocan; 2020 [citado 5 Abr 2021]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=39&type=2&statistic=5&prevalence=1&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group

9. Ríos-Guzmán RE. ¿Cómo elaborar una monografía? 2da. Versión. Guatemala; 2021.
10. Karsli-Ceppioglu S, Dagdemir A, Judes G, Ngollo M, Penault-Llorca F, Pajon A, et al. Epigenetic mechanisms of breast cancer an update of the current knowledge. *Epigenomics* [en línea]. 2014 [citado 12 Jun 2021]; 6(6):651–664. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25531258/>
11. Romagnolo DF, Daniels KD, Grunwald JT, Ramos SA, Propper CR, Selmin OI. Epigenetics of breast cancer modifying role of environmental and bioactive food compounds. *Mol Nutr Food Res* [en línea]. 2016 Jun [citado 5 Abr 2021]; 60(6):1310–1329. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27144894/>
12. Wu Y, Sarkissyan M, Vadgama J V. Epigenetics in breast and prostate cancer. *Methods Mol Biol* [en línea]. 2015 [citado 5 Abr 2021]; 1238: 425-466. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25421674/>
13. Costa-Pinheiro P, Montezuma D, Henrique R, Jerónimo C. Diagnostic and prognostic epigenetic biomarkers in cancer. *Epigenomics* [en línea]. 2015 [citado 12 Jun 2021]; 7(6):1003–1015. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26479312/>
14. Willett W, Sampson L. Food and nutrients. En: Willett W. *Nutritional epidemiology*. 3ra ed. New York: Oxford; 2013: vol. 40 p. 17–19
15. Sapienza C, Issa JP. Diet, nutrition, and cancer epigenetics. *Annu Rev Nutr* [en línea]. 2016 Jul [citado 23 Jun 2021]; 36:665–681. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27022771/>
16. Vargas-Hernández JE, Camacho-Gómez MP, Ramírez de Peña D. Efectos de los nutrientes y compuestos bioactivos de los alimentos en tejidos y células de cáncer humano: aproximación nutrigenómica. *Rev Fac Med* [en línea]. 2013 Jul [citado 3 Jul 2021]; 61(3):293–300. Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/42676/44218>
17. Sinha D, Sarkar N, Biswas J, Bishayee A. Resveratrol for breast cancer prevention and therapy: Preclinical evidence and molecular mechanisms. *Semin Cancer Biol* [en línea]. 2016 Oct [citado 13 Mayo 2021]; 40-41:209–232. Disponible en: <https://cutt.ly/jWIANmW>
18. Selvakumar P, Badgeley A, Murphy P, Anwar H, Sharma U, Lawrence K, et al. Flavonoids and other polyphenols act as epigenetic modifiers in breast cancer. *Nutrients* [en línea].

2020 Mar [citado 12 Jun 2021]; 12(3): 761. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/3/761/htm>

19. Nasir A, Bullo MMH, Ahmed Z, Imtiaz A, Yaqoob E, Jadoon M, et al. Nutrigenomics: epigenetics and cancer prevention: a comprehensive review. *Crit Rev Food Sci Nutr* [en línea]. 2020 [citado 25 Mayo 2021]; 60(8):1375–1387. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30729798/>
20. O'Brien KM, Sandler DP, Xu Z, Kinyamu HK, Taylor JA, Weinberg CR. Vitamin D, DNA methylation, and breast cancer. *Breast Cancer Res* [en línea]. 2018 Jul [citado 12 Jun 2021]; 20(1): 70. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29996894/>
21. Sinha S, Shukla S, Khan S, Tollefsbol TO, Meeran SM. Epigenetic reactivation of p21CIP1 WAF1 and KLOTHO by a combination of bioactive dietary supplements is partially ER α -dependent in ER α -negative human breast cancer cells. *Mol Cell Endocrinol* [en línea]. 2015 Mayo [citado 12 Jun 2021]; 406:102–114. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25725373/>
22. Espantoso M. El rol de la nutrición en la etiología del cáncer. *Renut* [en línea]. 2011 [citado 13 Mayo 2021]; 5(18):921–929. Disponible en: <https://www.revistarenut.org/index.php/revista/article/view/169>
23. Divella R, Daniele A, Savino E, Paradiso A. Anticancer effects of nutraceuticals in the mediterranean diet: an epigenetic diet model. *Cancer Genomics Proteomics* [en línea]. 2020 Jul-Ago [citado 12 Jun 2021]; 17(4):335–350. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32576579/>
24. Molina-Mentes E, Salamanca-Fernández E, García-Villanova B, Sánchez MJ. The impact of plant-based dietary patterns on cancer-related outcomes a rapid review and meta-analysis. *nutrients* [en línea]. 2020 Jul [citado 5 Abr 2021]; 12(7):1–31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32640737/>
25. Harvie M. Nutritional supplements and cancer: potential benefits and proven harm. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* [en línea]. 2014 Mayo [citado 12 Jun 2021]; e478–e486. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24857143/>
26. Peris P, Cuerda Compés C CÁ. Suplementos nutricionales como soporte de la dieta convencional. En: Gil Hernández A García. *Tratado de nutrición*. Granada, España: Médica Panamericana; 2005: Tomo 1 p. 92–93.

27. Rautiainen S, Manson JE, Lichtenstein AH, Sesso HD. Dietary supplements, and disease prevention-a global overview. *Nat Rev Endocrinol* [en línea]. 2016 Mayo [citado 12 Jun 2021]; 12:407–420. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrendo.2016.54>
28. Dominiczak MH, Broom I. Micronutrientes: vitaminas y minerales. En: Baynes JW, Dominiczak MH. *Bioquímica médica*. 2 ed. Barcelona: Elsevier; 2011. Capítulo 10. p. 131–146.
29. Organización Panamericana de la Salud. Conocimientos actuales sobre nutrición. Instituto Internacional de Ciencias de la Vida. Washington: OPS; 2003. (Serie Informes Técnicos; 592).
30. Lopes CM, Dourado A, Oliveira R. Phytotherapy and nutritional supplements on breast cancer. *Biomed Res Int*. [en línea] 2017 Ago [citado 12 Jun 2021]; 7207983. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5563402/>
31. Mataix Verdú J, Medina Contreras FS. Hidratos de carbono y minerales. En: Mataix Verdú J. *Tratado de nutrición y alimentación*. Barcelona: Océano; 2009: vol. 1. p. 73-300.
32. Gallagher M L. Ingesta: los nutrientes y su metabolismo. En: Mahan L, Escott-Stump S, L Raymond J. *Dietoterapia de Krause*. 13 ed. Barcelona: Elsevier; 2013. p. 33-125.
33. Timberlake KC. Química una introducción a la química general, orgánica y biológica. 10 ed. Madrid: Pearson; 2011. Capítulo 14. Hidratos de Carbono; p. 483-512.
34. Sanhueza Catalán J, Durán Agüero S, Torres García J. Los ácidos grasos dietarios y su relación con la salud. *Nutr Hosp* [en línea]. 2015 Sept [citado 12 Jun 2021]; 32(3):1362-1375. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26319861/>
35. Voet D, Voet JG, Pratt CW. *Fundamentos de bioquímica: la vida a nivel molecular*. 2 ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2009. Capítulo 9. Lípidos y membranas biológicas; p. 234-236.
36. Nabavi SF, Bilotto S, Russo GL, Orhan IE, Habtemariam S, Daglia M, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cancer: lessons learned from clinical trials. *Cancer Metastasis Rev* [en línea]. 2015 Sept [citado 3 Jul 2021]; 34(3):359-380. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26227583/>
37. Liu J, Ma DWL. The role of n-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention and treatment of breast cancer. *Nutrients* [en línea]. 2014 Nov [citado 5 Abr 2021]; 6(11): 5184-5223. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25412153/>

38. Huerta-Yépez S, Tirado-Rodriguez AB, Hankinson O. Role of diets rich in omega-3 and omega-6 in the development of cancer. *Bol Med Hosp Infant Mex* [en línea]. 2016 Nov-Dic [citado 5 Abr 2021]; 73(6):446–456. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29421289/>
39. Zhou Y, Zheng J, Li Y, Xu DP, Li S, Chen YM, et al. Natural polyphenols for prevention and treatment of cancer. *Nutrients* [en línea]. 2016 Ago [citado 5 Abr 2021]; 8(8):515. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27556486/>
40. Quiñones M, Miguel M, Aleixandre A. Los polifenoles, compuestos de origen natural con efectos saludables sobre el sistema cardiovascular. *Nutr hosp* [en línea]. 2012 Ene-Feb [citado 12 Jun 2021]; 27(1):76–89. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112012000100009&lang=es
41. Peñarrieta JM, Tejeda L, Mollinedo P, Vila JL, Bravo JA. Phenolic compounds in foods. *Rev Bol Quim* [en línea]. 2014 Dic [citado 13 Mayo 2021]; 31(2):68-81. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0250-54602014000200006
42. De Paula BMF, Takeuchi PL, Vannucchi H. Efecto del resveratrol, la catequina y el gingerol en la obesidad; evidencias incompletas. *Nutr Clin Med* [en línea]. 2018 [citado 5 Abr 2021]; 12(1):37-46. Disponible en: <http://www.nutricionclinicaenmedicina.com/index.php/19-revista/150-5061>
43. González-Albadalejo J, Claramunt Vallespí RM, Sanz D, Lavandera JL, Alkorta I, Elguero J. Curcumin and curcuminoids: chemistry, structural studies and biological properties. *An R Acad Farm* [en línea]. 2015 Oct-Dic [citado 13 Mayo 2021]; 81(4):278–310. Disponible en: https://analesranf.com/wp-content/uploads/2015/81_04/8104_02.pdf
44. Gu HF, Mao XY, Du M. Prevention of breast cancer by dietary polyphenols—role of cancer stem cells. *Crit Rev Food Sci Nutr* [en línea]. 2020 [citado 25 Mayo 2021]; 60(5):810–825. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30632783/>
45. He J, Gu Y, Zhang S. Vitamin A and breast cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *Clin Breast Cancer* [en línea]. 2018 Dic [citado 12 Jun 2021]; 18(6): e1389-e1400. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30190194/>
46. Misotti AM, Gnagnarella P. Vitamin supplement consumption and breast cancer risk: a review. *Ecancermedicalsecience* [en línea]. 2013 Oct [citado 25 Mayo 2021]; 7: 365. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24171049/>

47. Zhang X, Spiegelman D, Baglietto L, Bernstein L, Boggs DA, Van Den Brandt PA, et al. Carotenoid intakes and risk of breast cancer defined by estrogen receptor and progesterone receptor status: a pooled analysis of 18 prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* [en línea]. 2012 Mar [citado 12 Jun 2021]; 95(3):713–725. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajcn/article/95/3/713/4730208>
48. Yang D, Baumgartner RN, Slattery ML, Wang C, Giuliano AR, Murtaugh MA, et al. Dietary Intake of folate, B-vitamins and methionine and breast cancer risk among hispanic and non-hispanic white women. *PLoS One* [en línea]. 2013 Feb [citado 10 Jul 2021]; 8(2):e54495. Disponible en: https://login.research4life.org/tacsgr1doaj_org/article/e1e6b922fcce4e548b6c8dbddf11d59b
49. Chen P, Li C, Li X, Li J, Chu R, Wang H. Higher dietary folate intake reduces the breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* [en línea]. 2014 Abr [citado 13 Mayo 2021]; 110(9):2327–2338. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24667649/>
50. Zhang YF, Shi WW, Gao HF, Zhou L, Hou AJ, Zhou YH. Folate intake and the risk of breast cancer: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* [en línea]. 2014 Jun [citado 10 Jul 2021]; 9(6): e100044. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24932496/>
51. Harris HR, Orsini N, Wolk A. Vitamin C and survival among women with breast cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer* [en línea]. 2014 Mayo [citado 12 Jun 2021]; 50(7):1223–1231. Disponible en: [https://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(14\)00175-0/fulltext](https://www.ejancer.com/article/S0959-8049(14)00175-0/fulltext)
52. Anderson LN, Cotterchio M, Vieth R, Knight JA. Vitamin D and calcium intakes and breast cancer risk in pre-and postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* [en línea]. 2010 Jun [citado 5 Abr 2021]; 91(6):1699–1707. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajcn/article/91/6/1699/4597320#110762975>
53. Manson JE, Cook NR, Lee I-M, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* [en línea]. 2019 Jun [citado 12 Jun 2021]; 380(1):33–44. Disponible en: https://login.research4life.org/tacsgr1www_nejm_org/doi/10.1056/NEJMoa1809944
54. Nechuta S, Lu W, Chen Z, Zheng Y, Gu K, Cai H, et al. Vitamin supplement use during breast cancer treatment and survival: a prospective cohort study. *Cancer Epidemiol*

- Biomarkers Prev [en línea]. 2011 Feb [citado 12 Jun 2021]; 20(2):262–271. Disponible en: https://login.research4life.org/tacsgr1cebp_aacrjournals_org/content/20/2/262
55. Dong JY, Qin LQ. Dietary glycemic index, glycemic load, and risk of breast cancer: meta-analysis of prospective cohort studies. *Breast Cancer Res Treat* [en línea]. 2011 Abr [citado 12 Jun]; 126(2):287–294. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21221764/>
56. Schlesinger S, Chan DSM, Vingeliene S, Vieira AR, Abar L, Polemiti E, et al. Carbohydrates, glycemic index, glycemic load, and breast cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Nutr Rev* [en línea]. 2017 Jun [citado 5 Abr 2021]; 75(6):420–441. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28969357/>
57. Reynolds A, Mann J, Cummings J, Winter N, Mete E, Morenga LT. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet* [en línea]. 2019 Feb [citado 10 Jul 2021]; 393(10170): 434–445. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)31809-9/fulltext#seccestitle80](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)31809-9/fulltext#seccestitle80)
58. Romanos-Nanclares A, Gea A, Martínez-González MÁ, Zazpe I, Gardeazabal I, Fernandez-Lazaro CI, et al. Carbohydrate quality index and breast cancer risk in a mediterranean cohort: the SUN project. *Clin Nutr* [en línea]. 2021 Jun [citado 19 Jun 2021]; 40(1):137–145. Disponible en: [https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(20\)30211-9/fulltext](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(20)30211-9/fulltext)
59. Babaknejad N, Sayehmiri F, Sayehmiri K, Rahimifar P, Bahrami S, Delpesheh A, et al. The relationship between selenium levels and breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Biol Trace Elem Res* [en línea]. 2014 Jun [citado 13 Mayo 2021]; 159(1-3):1-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24859854/>
60. Cai X, Wang C, Yu W, Fan W, Wang S, Shen N, et al. Selenium exposure and cancer risk: an updated meta-analysis and meta-regression. *Sci Rep* [en línea]. 2016 Ene [citado 3 Jun 2021]; 6:19213. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26786590/>
61. Vinceti M, Filippini T, Del Giovane C, Dennert G, Zwahlen M, Brinkman M, et al. Selenium for preventing cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [en línea]. 2018 Ene [citado 25 Mayo 2021]; 1(1):CD005195. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29376219/>

62. Nindrea RD, Aryandono T, Lazuardi L, Dwiprahasto I. Association of dietary intake ratio of n-3/n-6 polyunsaturated fatty acids with breast cancer risk in western and asian countries: a meta-analysis. *Asian Pacific J Cancer Prev* [en línea]. 2019 Mayo [citado 5 Abr 2021]; 20(5):1321-1327. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31127884/>
63. Chajés V, Torres-Mejía G, Biessy C, Ortega Olvera C, Angeles Llerenas A, Ferrari P, et al. E. ω -3 and ω -6 polyunsaturated fatty acid intakes and the risk of breast cancer in mexican women: impact of obesity status. *Cancer Epidemiol Biomarkers prev* [en línea]. 2012 Feb [citado 8 Jul 2021]; 21(2):319–326. Disponible en: https://login.research4life.org/tacsgr1cebp_aacrjournals_org/content/21/2/319
64. Lee KH, Seong HJ, Kim G, Jeong GH, Kim JY, Park H, et al. Consumption of fish and ω -3 fatty acids and cancer risk: an umbrella review of meta-analyses of observational studies. *Adv Nutr* [en línea]. 2020 Sept [citado 5 Abr 2021]; 11(5):1134–1149. Disponible en: <https://academic.oup.com/advances/article-abstract/11/5/1134/5850613?redirectedFrom=fulltext>
65. Sancho M, Mach N. Efecto de los polifenoles del vino sobre la prevención del cáncer. *Nutr Hosp* [en línea]. 2014 Oct [citado 25 Jul 2021]; 31(2):535–551. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25617534/>
66. Braakhuis AJ, Campion P, Bishop KS. Reducing breast cancer recurrence: the role of dietary polyphenolics. *Nutrients* [en línea]. 2016 Sept [citado 13 May 2021]; 8(9):547. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27608040/>
67. Najaf Najafi M, Salehi M, Ghazanfarpour M, Hoseini ZS, Khadem-Rezaiyan M. The association between green tea consumption and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Phyther Res* [en línea]. 2018 Oct [citado 13 Mayo 2021]; 32(10):1855–1864. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ptr.6124>
68. Doldo E, Costanza G, Agostinelli S, Tarquini C, Ferlosio A, Arcuri G, et al. Vitamin A, cancer treatment and prevention: The new role of cellular retinol binding proteins. *Biomed Res Int* [en línea]. 2015 Mar [citado 25 Mayo 2021]; 624627. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25879031/>
69. Connolly RM, Nguyen NK, Sukumar S. Molecular pathways: current role and future directions of the retinoic acid pathway in cancer prevention and treatment. *Clin Cancer Res* [en línea]. 2013 Abr [citado 5 Abr 2021]; 19(7):1651–1659. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23322901/>

70. Mody N, McIlroy GD. The mechanisms of fenretinide-mediated anti-cancer activity and prevention of obesity and type-2 diabetes. *Biochem Pharmacol* [en línea]. 2014 Oct [citado 5 Abr 2021]; 91(3):277-286. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25069047/>
71. Yücel EI, Sahin M. Fenretinide reduces angiogenesis by downregulating CDH5, FOXM1 and eNOS genes and suppressing microRNA-10b. *Mol Biol Rep* [en línea]. 2020 Mar [citado 10 Jul 2021]; 47(3):1649-1658. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31925643/>
72. Chen Q, Ross AC. All-trans-retinoic acid and the glycolipid α -galactosylceramide combined reduce breast tumor growth and lung metastasis in a 4T1 murine breast tumor model. *Nutr Cancer* [en línea]. 2012 [citado 10 Jul 2021]. 64(8): 1219-1227. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23163850/>
73. Gan L, Camarena V, Mustafi S, Wang G. Vitamin C inhibits triple-negative breast cancer metastasis by affecting the expression of YAP1 and synaptopodin 2. *Nutrients* [en línea]. 2019 Dic [citado 8 Jul 2021]; 11(12):2997. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31817810/>
74. Mustafi S, Camarena V, Qureshi R, Yoon H, Volmar CH, Huff TC, et al. Vitamin C supplementation expands the therapeutic window of BETi for triple negative breast cancer. *EBioMedicine* [en línea]. 2019 Mayo [citado 21 Mayo 2021]; 43:201-210. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30975544/>
75. Cha J, Roomi MW, Ivanov V, Kalinovsky T, Niedzwiecki A, Rath M. Ascorbate supplementation inhibits growth and metastasis of B16FO melanoma and 4T1 breast cancer cells in vitamin C-deficient mice. *Int J Oncol* [en línea]. 2013 Ene [citado 13 Mayo 2021]; 42(1):55-64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23175106/>
76. Xiong A, Yu W, Tiwary R, Sanders BG, Kline K. Distinct roles of different forms of vitamin E in DHA-induced apoptosis in triple-negative breast cancer cells. *Mol Nutr Food Res* [en línea]. 2012 Jun [citado 12 Jun 2021]; 56(6): 923-934. Disponible en: https://login.research4life.org/tacsgr1onlinelibrary_wiley_com/doi/epdf/10.1002/mnfr.201200027
77. Bak MJ, Gupta SD, Wahler J, Lee HJ, Li X, Lee MJ, et al. Inhibitory effects of γ - and δ -tocopherols on estrogen-stimulated breast cancer in vitro and in vivo. *Cancer Prev Resea* [en línea]. 2017 Mar [citado 12 Jun 2021]. 10(3): 188–197. Disponible en:

https://login.research4life.org/tacsgr1cancerpreventionresearch_aacrjournals_org/content/10/3/188

78. Fernández Ortega JA. Cáncer de mama y dieta: revisión. *Univ Salud* [en línea]. 2010 Sept [citado 5 Jul 2021]; 1(12):120–134. Disponible en: <https://revistas.udenar.edu.co/index.php/usalud/article/view/193/pdf>
79. Chawla R, Patil GR. Soluble dietary fiber. *Compr Rev food Sci food Saf* [en línea]. 2010 Mar [citado 3 Jul 2021]; 9(2): 178–196. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1541-4337.2009.00099.x>
80. Bell SJ. A review of dietary fiber and health: focus on raisins. *J Med Food* [en línea]. 2011 Sept [citado 3 Jul 2021]; 14(9):877–883. Disponible en: https://login.research4life.org/tacsgr1www_liebertpub_com/doi/full/10.1089/jmf.2010.0215
81. Scott DA, Drake RR. Glycosylation and its implications in breast cancer. *Expert Rev Proteomic* [en línea]. 2019 Ago [citado 3 Mayo 2021]; 16(8): 665-680. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31314995/>
82. Penttinen-Damdimopoulou PE, Power KA, Hurmerinta TT, Nurmi T, Van Der Saag PT, Mäkelä SI. Dietary sources of lignans and isoflavones modulate responses to estradiol in estrogen reporter mice. *Mol Nutr Food Res* [en línea]. 2009 Ago [citado 5 Abr 2021]; 53(8):996–1006. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19603405/>
83. Guo CH, Hsia S, Shih MY, Hsieh FC, Chen PC. Effects of selenium yeast on oxidative stress, growth inhibition, and apoptosis in human breast cancer cells. *Int J Med Sci* [en línea]. 2015 Sept [citado 3 Jul 2021]; 12(9):748–758. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26392813/>
84. Fontelles CC, Ong TP. Selenium and breast cancer risk: focus on cellular and molecular mechanisms. *Adv Cancer Res* [en línea]. 2017 [citado 3 Jul 2021]; 136: 173–192. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29054418/>
85. Valenzuela BR, Tapia OG, González EM, Valenzuela BA. Ácidos grasos omega-3 (EPA Y DHA) y su aplicación en diversas situaciones clínicas. *Rev Chil Nutr* [en línea]. 2011 Sept [citado 2 Ago 2021]; 38(3):356-367. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182011000300011&lang=es

86. Márquez Fernández ME, Camargo-G M. Therapeutic potential of omega fatty acids in breast cancer. *Vitae* [en línea]. 2019 Abr [citado 25 Mayo 2021]; 26(1):23–43. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-40042019000100023&lang=es
87. Comba A, Maestri DM, Berra MA, Garcia CP, Das UN, Eynard AR, et al. Effect of ω -3 and ω -9 fatty acid rich oils on lipoxygenases and cyclooxygenases enzymes and on the growth of a mammary adenocarcinoma model. *Lipids Health Dis* [en línea]. 2010 Oct [citado 29 Jul 2021]; 9:112. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20932327/>
88. MacLennan MB, Clarke SE, Perez K, Wood GA, Muller WJ, Kang JX, et al. Mammary tumor development is directly inhibited by lifelong n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Nutr Biochem* [en línea]. 2013 Ene [citado 25 Mayo 2021]; 24(1):388–395. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23026490/>
89. Yee LD, Agarwal D, Rosol TJ, Lehman A, Tian M, Hatton J, et al. The inhibition of early stages of HER-2/neu-mediated mammary carcinogenesis by dietary n-3 PUFAs. *Mol Nutr Food Res* [en línea]. 2013 Feb [citado 12 Jun 2021]; 57(2):320–327. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23213007/>
90. Aiyer H, Gupta RC. Berries and ellagic acid prevent estrogen-induced mammary tumorigenesis by modulating enzymes of estrogen metabolism. *Cancer Prev Res (Phila)* [en línea]. 2010 Jun [citado 5 Abr 2021]; 3(6):727-737. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20501861/>
91. Feng T, Wei Y, Lee RJ, Zhao L. Liposomal curcumin, and its application in cancer. *Int J Nanomedicine* [en línea]. 2017 Ago [citado 25 Mayo 2021]; 12:6027-6044. Disponible en: <https://www.dovepress.com/liposomal-curcumin-and-its-application-in-cancer-peer-reviewed-fulltext-article-IJN> %0A
92. Klement RJ, Paziienza V. Impact of different types of diet on gut microbiota profiles and cancer prevention and treatment. *Medicina* [en línea]. 2019 Mar [citado 25 Mayo 2021]; 55(4):84. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30934960/>
93. Christ A, Lauterbach M, Latz E. Western diet and the immune system: an inflammatory connection. *Immunity* [en línea]. 2019 Nov [citado 12 Jun 2021]; 51(5):794–811. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31747581/>
94. Newman TM, Vitolins MZ, Cook KL. From the table to the tumor: the role of mediterranean and western dietary patterns in shifting microbial-mediated signaling to impact breast

- cancer risk. *Nutrients* [en línea]. 2019 Oct [citado 5 Abr 2021]; 11(11):2565. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31652909/>
95. Xiao Y, Xia J, Li L, Ke Y, Cheng J, Xie Y, et al. Associations between dietary patterns and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Breast Cancer Res* [en línea]. 2019 Ene [citado 12 Jun 2021]; 21(1):16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30696460/>
96. Anderson JJ, Darwis NDM, Mackay DF, Celis-Morales CA, Lyall DM, Sattar N, et al. Red and processed meat consumption and breast cancer: UK biobank cohort study and meta-analysis. *Eur J Cancer* [en línea]. 2018 Feb [citado 12 Jun 2021]; 90:73-82. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29274927/>
97. Castelló A, Ascunce N, SalasTrejo D, Vidal C, Sanchez Contador C, Santamariña C, et al. Association between western and mediterranean dietary patterns and mammographic density. *Obstet Gynecol* [en línea]. 2016 Sept [citado 12 Jun 2021]; 128(3):574-581. Disponible en: https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2016/09000/Association_Between_Western_and_Mediterranean.21.aspx
98. Ros E. La dieta mediterránea. *Mediterr econ* [en línea]. 2015 [citado 5 Abr 2021]; (27):123–137. Disponible en: <https://www.publicacionescajamar.es/publicacionescajamar/public/pdf/publicaciones-periodicas/mediterraneo-economico/27/27-727.pdf>
99. Murphy KJ, Parletta N. Implementing a mediterranean-style diet outside the mediterranean region. *Curr Atheroscler Rep* [en línea]. 2018 Mayo [citado 10 Jul 2021]; 20(6):28. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29728772/>
100. Dinu M, Pagliai G, Casini A, Sofi F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur J Clin Nutr* [en línea]. 2018 Ene [citado 25 Mayo 2021]; 72(1):30–43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28488692/>
101. Castelló A, Pollán M, Buijsse B, Ruiz A, Casas AM, Baena-Cañada JM, et al. Spanish mediterranean diet and other dietary patterns and breast cancer risk: case-control EpiGEICAM study. *Br J Cancer* [en línea]. 2014 Sept [citado 18 Jul 2021]; 111(7):1454–1462. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25101568/>

102. Toledo E, Salas Salvadó J, Donat Vargas C, Buil Cosiales P, Estruch R, Ros E, et al. Mediterranean diet and invasive breast cancer risk among women at high cardiovascular risk in the predimed trial: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* [en línea]. 2015 Nov [citado 5 Abr 2021]; 175(11):1752–1760. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26365989/>
103. Alvarez-Altamirano K, Bejarano-Rosales MP, Rosas-Gonzalez EA, Miramontes-Balcón K, Serrano-Olvera JA, Fuchs-Tarlovsky V. Dieta cetogénica en cáncer: revisión de la literatura. *Rev Nutr Clínica y Metab* [en línea]. 2020 [citado 3 Jul 2021]; 3(2):64–73. Disponible en: <https://revistanutricionclinicametabolismo.org/index.php/nutricionclinicametabolismo/articloe/view/168/318>
104. Kämmerer U, Klement RJ, Joos FT, Sütterlin M, Reuss Borst M. Low carb and ketogenic diets increase quality of life, physical performance, body composition, and metabolic health of women with breast cancer. *Nutrients* [en línea]. 2021 Mar [citado 12 Jun 2021]; 13(3): 1029. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33806775/>
105. Schmidt M, Pfetzer N, Schwab M, Strauss I, Kämmerer U. Effects of a ketogenic diet on the quality of life in 16 patients with advanced cancer: a pilot trial. *Nutr Metab (Lond)* [en línea]. 2011 Jul [citado 3 Jul 2021]; 8(1):54. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21794124/>
106. Klement RJ, Champ CE, Kämmerer U, Koebrunner PS, Krage K, Schäfer G, et al. Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: III - Final results of the KETOCOMP study for breast cancer patients. *Breast Cancer Res* [en línea]. 2020 Ago [citado 3 Jul 2021]; 22(1):94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32819413/>
107. Jansen N, Walach H. The development of tumours under a ketogenic diet in association with the novel tumour marker TKTL1: a case series in general practice. *Oncol Lett* [en línea]. 2016 Jun [citado 3 Jul 2021]; 11(1):584-592. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26870251/>
108. Cayllante Cayllagua JP. Vegetarianismo. *Rev Act clín Med* [en línea]. 2014 Mar [citado 25 Mayo 2021]; 42:2195-2199. Disponible en: http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?pid=S2304-37682014000300003&script=sci_arttext&lng=es

109. Melina V, Craig W, Levin S. Position of the academy of nutrition and dietetics: vegetarian diets. *J Acad Nutr Diet* [en línea]. 2016 Dic [citado 12 Jun 2021]; 116(12):1970–1980. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27886704/>
110. Shridhar K, Singh G, Dey S, Singh Dhatt S, Singh Gill JP, Goodman M, et al. Dietary patterns and breast cancer risk: a multi-centre case control study among north Indian women. *Int J Environ Res Public Health* [en línea]. 2018 Sept [citado 12 Jun 2021]; 15(9): 1946. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30200632/>
111. Zhang L, Huang S, Cao L, Ge M, Li Y, Shao J. Vegetable-fruit-soybean dietary pattern and breast cancer: a meta-analysis of observational studies. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokio)* [en línea]. 2019 [citado 19 Jul 2021]; 65(5):375-382. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31666473/>
112. Godos J, Bella F, Sciacca S, Galvano F, Grosso G. Vegetarianism and breast, colorectal and prostate cancer risk: an overview and meta-analysis of cohort studies. *J Hum Nutr Diet* [en línea]. 2017 Jun [citado 12 Jun 2021]; 30(3):349–359. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27709695/>
113. Liu X, Lv K. Cruciferous vegetables intake is inversely associated with risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast* [en línea]. 2013 Jun [citado 5 Abr 2021]; 22(3):309-313. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22877795/>
114. Nelson ZC, Ray RM, Wu C, Stalsberg H, Porter P, Lampe JW, et al. Fruit and vegetable intakes are associated with lower risk of breast fibroadenomas in chinese women. *J Nutr* [en línea]. 2010 Jul [citado 5 Abr 2021]; 140(7):1294-1301. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20484549/>
115. Zhihui W, Weihua Y, Zupei W, Jinlin H. Fish consumption and risk of breast cancer: meta-analysis of 27 observational studies. *Nutr Hosp* [en línea]. 2016 Jun [citado 05 Abr 2021]; 33(3):282. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27513509/>
116. Si R, Qu K, Jiang Z, Yang X, Gao P. Egg consumption and breast cancer risk: a meta-analysis. *Breast Cancer* [en línea]. 2014 Mayo [citado 12 Jun 2021]; 21(3):251–261. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24504557/>
117. Shapira N. The potential contribution of dietary factors to breast cancer prevention. *Eur J Cancer Prev* [en línea]. 2017 Sept [citado 12 Jun 2021]; 26(5):385-395. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28746163/>

118. Shively CA, Register TC, Appt SE, Clarkson TB, Uberseder B, Clear KYJ, et al. Consumption of mediterranean versus western diet leads to distinct mammary gland microbiome populations. *Cell Rep* [en línea]. 2018 Oct [citado 3 Jul 2021]; 25(1):47-56.e3. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124718313822>
119. Warin R, Chambers WH, Potter DM, Singh SV. Prevention of mammary carcinogenesis in MMTV-neu mice by cruciferous vegetable constituent benzyl isothiocyanate. *Cancer Res* [en línea]. 2009 Dic [citado 3 Jul 2021]; 69(24):9473-9480. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19934325/>
120. Warin R, Xiao D, Arlotti JA, Bommareddy A, Singh SV. Inhibition of human breast cancer xenograft growth by cruciferous vegetable constituent benzyl isothiocyanate. *Mol Carcinog* [en línea]. 2010 Mayo [citado 30 Jun 2021]; 49(5):500-507. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20422714/>
121. Hyde PN, Lustberg MB, Miller VJ, LaFountain RA, Volek JS. Pleiotropic effects of nutritional ketosis: conceptual framework for keto-adaptation as a breast cancer therapy. *Cancer Treat Res Commun* [en línea]. 2017 [citado 5 Abr 2021]; 12:32-39. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2468294216301733>
122. Bonuccelli G, Tsigos A, Whitaker Menezes D, Pavlides S, Pestell RG, Chiavarina B, et al. Ketones and lactate “fuel” tumor growth and metastasis: Evidence that epithelial cancer cells use oxidative mitochondrial metabolism. *Cell Cycle* [en línea]. 2010 Sept [citado 5 Abr 2021]; 9(17):3506-3514. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20818174/>
123. Rodrigues LM, Uribe Lewis S, Madhu B, Honess DJ, Stubbs M, Griffiths JR. The action of β -hydroxybutyrate on the growth, metabolism, and global histone H3 acetylation of spontaneous mouse mammary tumours: evidence of a β -hydroxybutyrate paradox. *Cancer Metab* [en línea]. 2017 Feb [citado 5 Abr 2021]; 5:4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28261475/>
124. Lv M, Zhu X, Wang H, Wang F, Guan W. Roles of caloric restriction, ketogenic diet and intermittent fasting during initiation, progression and metastasis of cancer in animal models: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* [en línea]. 2014 Dic [citado 5 Abr 2021]; 9(12): e115147. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25502434/>
125. Zou Y, Fineberg S, Pearlman A, Feinman RD, Fine EJ. The effect of a ketogenic diet and synergy with rapamycin in a mouse model of breast cancer. *PLoS One* [en línea]. 2020

Dic [citado 12 Jun 2021]; 15(12): e0233662. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33270630/>

126. Vanden Heuvel JP, Belda BJ, Hannon DB, Kris-Etherton PM, Grieger JA, Zhang J, et al. Mechanistic examination of walnuts in prevention of breast cancer. *Nutr Cancer* [en línea]. 2012 [citado 12 Jun 2021]; 64(7):1078-1086. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23061909/>
127. Chen HS, Bai MH, Zhang T, Li GD, Liu M. Ellagic acid induces cell cycle arrest and apoptosis through TGF- β /Smad3 signaling pathway in human breast cancer MCF-7 cells. *Int J Oncol* [en línea]. 2015 Abr [citado 12 Jun 2021]; 46(4):1730-1738. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25647396/>
128. Hardman WE, Ion G, Akinsete JA, Whitte TR. Dietary walnut suppressed mammary gland tumorigenesis in the C (3)1 TAg mouse. *Nutr Cancer* [en línea]. 2011 [citado 18 Mayo 2021]; 63(6):960–970. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21774594/>
129. Rodríguez San Felipe MJ, Aguilar Martínez A, Manuel-y-Keenoy B. Influencia del peso corporal en el pronóstico de las supervivientes de cáncer de mama; abordaje nutricional tras el diagnóstico. *Nutr Hosp* [en línea] 2013 Nov [citado 14 Feb 2021]; 28(6):1829-1841. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24506358/>

Anexos

Anexo 1. Matriz consolidativa del tipo de artículos utilizados según tipo de estudio.

Tabla 1. Matriz del tipo de artículos utilizados según tipo de estudio.

Tipo de estudio	Término utilizado	Número de artículos	Tipo de fuente
Todos los artículos revisados	----	218	
Artículos utilizados	----	129	
Revisión sistemática de metaanálisis	“Breast cancer” [MeSH terms] AND “Diet” [MeSH terms] AND “Vitamins” [MeSH terms] “Cáncer de mama” [DeCS terms] AND “suplementos dietéticos” [DeCS terms] AND “dietas” [DeCS terms]	23	Secundaria
Ensayos clínicos	“Breast cancer” [MeSH terms] “vitamin A”[MeSH terms] AND “folate” [MeSH terms] AND “vitamin C” [MeSH terms] AND “Carbohydrates” [MeSH terms] AND “selenium” [MeSH terms] AND “fatty acids” [MeSH terms] AND “Diet” [MeSH terms]	28	Primaria
Revisión sistemática de estudios de cohorte	“Breast cancer” [MeSH terms] “vitamin A”[MeSH terms] AND “folate” [MeSH terms] AND “vitamin C” [MeSH terms] AND “Carbohydrates” [MeSH terms] AND “selenium” [MeSH terms] AND “fatty acids” [MeSH terms] AND “Diet” [MeSH terms]	5	Secundaria
Cohorte	“Breast cancer” [MeSH terms] “vitamin A”[MeSH terms] AND “folate” [MeSH terms] AND “vitamin C” [MeSH terms] AND “Carbohydrates” [MeSH terms] AND “selenium” [MeSH terms] AND “fatty acids” [MeSH terms] AND “Diet” [MeSH terms]	7	Primaria
Casos y controles	“Breast AND neoplasm” [MeSH terms] “Vitamins” [MeSH terms] AND “mediterranean diet” [MeSH terms] AND “vegetarianism” [MeSH terms] AND “kethogenic diet” AND “western diet” [MeSH terms] AND “paleolithic diet” [MeSH terms]	7	Primaria
Artículos de revisión	“Breast cancer” [MeSH terms] “vitamin A”[MeSH terms] AND “folate” [MeSH terms] AND “vitamin C” [MeSH terms] AND “Carbohydrates” [MeSH terms] AND	46	Secundaria

Literatura gris	"selenium" [MeSH terms] AND "fatty acids" [MeSH terms] AND "Diet" [MeSH terms] "Breast cancer" [MeSH terms] AND "Diet" [MeSH terms] AND "Vitamins" [MeSH terms]	13	Primaria
-----------------	--	----	----------

Fuente: elaboración propia

Anexo 2. Matriz consolidativa de literatura gris utilizada.

Tabla 2. Matriz de literatura gris utilizada.

Tema del libro	Acceso	Localización en línea	Número de documento utilizados	Tipo de fuente
Estimated number of prevalent cases (5-years) in 2020, worldwide, females, all ages	GLOBOCAN	https://cutt.ly/bWIE7W0	1	Primaria
Alimentación sana	OMS	https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet	1	Primaria
Cáncer de mama	OMS	https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer	1	Primaria
Guía de ¿Cómo elaborar una monografía	Medicina USAC	https://fcm.virtual.usac.edu.gt/course/view.php?id=112	1	Primaria
Nutritional Epidemiology	---	---	1	Primaria
Tratado de nutrición	---	---	1	Primaria
Bioquímica Médica	---	---	1	Primaria
Conocimientos Actuales sobre Nutrición	PAHO	https://iris.paho.org/handle/10665.2/3150	1	Primaria
Tratado de Nutrición y Alimentación	---	---	1	Primaria
Dietoterapia de Krause	---	---	1	Primaria
QUÍMICA	---	---	1	Primaria
una introducción a la química general, orgánica y biológica	---	---	1	Primaria
Fundamentos de Bioquímica. La vida a nivel molecular	---	---	1	Primaria
Advances in Cancer Research	Science Direct	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29054418/	1	Primaria

Fuente: construcción propia según fuentes de información citadas

Anexo 3. Matriz consolidativa de datos de buscadores, descriptores y operadores lógicos utilizados.

Tabla 3. Matriz de datos de buscadores y términos utilizados.

Buscadores	Términos utilizados y operadores lógicos	
	Español	Inglés
HINARI PubMed		MeSH terms: Breast cancer AND Dietary Supplements Subheading: Prevention Breast cancer AND vitamin A; Breast cancer AND beta carotene; Breast cancer AND vitamin B; Breast cancer AND folic acid; Breast cancer AND folate; Breast cancer AND vitamin C; Breast cancer AND tocopherols; Breast cancer AND selenium; Breast cancer AND omega 3; Breast cancer AND fatty acids; Breast cancer AND polyphenols Breast cancer AND diet; Breast cancer AND mediterranean diet; Breast cancer AND western diet; Breast cancer AND vegetarian diet; Breast cancer AND paleolithic diet Breast cancer AND kethogenic diet Breast cancer AND epigenetics Breast AND neoplasm Subheading: dietary supplements
Scielo	ácidos grasos AND salud pescado AND cáncer de mama	Fatty acids AND Health Fish AND breast cancer
Google Scholar	Cáncer de mama AND suplementos dietéticos; Cáncer de mama AND vitaminas; Cáncer de mama AND beta caroteno; Cáncer de mama AND ácidos grasos; Cáncer de mama AND Omega 3; Cáncer de mama AND dieta; Cáncer de mama AND dieta mediterránea; Cáncer de mama AND dieta vegetariana;	Breast cancer AND dietary supplements; Breast cancer AND vitamins; Breast cancer AND beta carotene; Breast cancer AND fatty acids; Breast cancer AND omega 3; Breast cancer AND diet; Breast cancer AND diet; Breast cancer AND mediterranean diet; Breast cancer

Cáncer de mama AND dieta cetogénica;
cáncer de mama AND dieta paleolítica

AND western diet;
Breast cancer AND vegetarian diet;
Breast cancer AND paleolithic diet

EBSCO Cáncer de mama AND polifenoles

Fuente: elaboración propia

Dedicatoria Kathya

- A mi padre** Que en vida me enseñaste a luchar por mis sueños y tuviste fe en mí siempre. Aunque ya no estés físicamente a mi lado, tu amor y ejemplo estarán conmigo todos los días de mi vida.
- A mi madre** Por tu amor incondicional y enseñarme a salir adelante sin importar los obstáculos que se presenten. Ser tu hija es una bendición y gran privilegio.
- A mi familia** Quienes estuvieron a mi lado en los momentos más importantes de mi vida y por sus palabras de aliento brindadas durante mi formación profesional.
- A mis amigos** Por ser parte de mi vida y brindarme su sincero apoyo en cada momento bueno y malo.

Dedicatoria Mellisa

- A mis padres** Marcos Chún y Ana Villatoro por su amor, apoyo incondicional y creer en mí. Porque se merecen más que esta honra y honor. ¡Lo logramos!
- A mi hermana** Anita por todo el apoyo incondicional, paciencia, cariño y motivación en este sueño. Por creer en mí siempre. ¡Lo logramos!
- A mis pastores** Por ser de importante influencia y apoyo en la carrera.
- A mi familia** Tíos y primos por su cariño, apoyo y motivación en todo momento.
- A mis amigos** Por el apoyo brindado y las experiencias compartidas a lo largo de la carrera.