



Facultad de Veterinaria  
**Universidad Zaragoza**



# Trabajo Fin de

Autor/es

Director/es

Facultad de Veterinaria

---

## **INDICE**

### **1. Resumen / Abstract**

### **2. Introducción**

### **3. Justificación y Objetivos**

### **4. Metodología**

### **5. Resultados y discusiones**

#### **5.1. La fitoterapia en clínica de pequeños animales**

##### **5.1.1. Su interés en la clínica**

###### **5.1.1.1. Impacto medioambiental de la medicina veterinaria**

###### **5.1.1.2. La antibiorresistencia: una preocupación global**

###### **5.1.1.3. Interés del uso de plantas medicinales por los veterinarios en España**

###### **5.1.1.4. Particularidades de la consulta en fitoterapia**

##### **5.1.2. Las particularidades relacionadas al uso de las plantas**

###### **5.1.2.1. El totum de la planta**

###### **5.1.2.2. Variabilidad de la materia prima**

###### **5.1.2.3. Variabilidad del producto acabado**

###### **5.1.2.4. Encapsulación de los productos de fitoterapia**

###### **5.1.2.5. El riesgo de toxicidad de los extractos de planta**

#### **5.2. Metabolitos secundarios de las plantas con interés en el tratamiento del cáncer**

##### **5.2.1. Los alcaloides**

###### **5.2.1.1. Características**

###### **5.2.1.2. Mecanismos de acción antitumorales**

###### **5.2.1.3. La vincristina y la vinblastina: enfoque sobre 2 alcaloides quimioterápicos**

##### **5.2.2. Los mucilagos**

###### **5.2.2.1. Características**

###### **5.2.2.2. Mecanismos de acción antitumorales**

##### **5.2.3. Los terpenos**

**5.2.3.1. Características**

**5.2.3.2. Mecanismos de acción antitumorales**

**5.2.4. Los compuestos fenólicos**

**5.2.4.1. Características**

**5.2.4.2. Mecanismos de acción antitumorales**

**5.2.5. Las saponinas**

**5.2.5.1. Características**

**5.2.5.2. Mecanismos de acción antitumorales**

**5.3. Propiedades anticancerosas de los extractos de plantas**

**5.3.1. Efecto antioxidante**

**5.3.2. Efecto antiinflamatorio**

**5.3.3. Inducción de la apoptosis**

**5.3.3.1. Vía mitocondrial**

**5.3.3.2. Vía de los receptores de muerte**

**5.3.4. Efecto anti mutagénesis**

**5.3.5. Inducción de la diferenciación**

**5.3.6. Inhibición de la proliferación celular**

**5.3.7. Inhibición de la angiogénesis tumoral**

**5.3.8. Inhibición de la invasión y de la formación de metástasis**

**5.3.9. Reversión de la resistencia a quimioterápicos**

**5.3.10. Detención del ciclo celular**

**5.3.11. Regulación del metabolismo**

**5.3.12. Ataque de los lisosomas y autofagia**

**5.3.13. Ferroptosis**

**5.4. Ejemplo de una planta con acción anticancerígena: *Curcuma longa***

**6. Conclusiones**

**7. Valoración personal**

**8. Bibliografía**

## 1. Resumen

La fitoterapia en las clínicas de animales de compañía es un tema de creciente interés por varias razones. En primer lugar, es una alternativa al uso de medicamentos veterinarios, que contribuyen en gran medida a la contaminación ambiental. Además, las propiedades antimicrobianas de algunos extractos vegetales permiten luchar contra la resistencia a los antibióticos, un importante reto de salud pública.

Sin embargo, la introducción de extractos de plantas a la estrategia terapéutica tiene sus propias particularidades, ya que las plantas deben considerarse como un conjunto de principios activos, con mecanismos sinérgicos y antagónicos en la raíz del efecto deseado. También hay que tener en cuenta la variabilidad de la materia prima, ya que la composición de las plantas, a diferencia de la de los medicamentos sintéticos, no es exactamente conocida, controlada ni repetible. Varía en función de diversos factores como el clima, el tipo de suelo, la altitud, etc. Lo mismo ocurre con el producto acabado: las concentraciones de principios activos varían según el proceso de extracción y la forma galénica utilizada. Finalmente, es esencial reconocer que el uso de plantas no está exento de riesgos. Una supervisión cuidadosa y un conocimiento profundo de las plantas utilizadas son esenciales para garantizar la seguridad y la eficacia de los tratamientos.

En este contexto, cada vez más veterinarios introducen extractos de plantas en su estrategia terapéutica, en particular como terapia adyuvante en el tratamiento del cáncer. Muchos principios activos, como alcaloides, terpenos, saponinas y compuestos fenólicos, incluidos flavonoides y antocianinas, tienen una importante actividad antitumoral. Para conseguirlo, cada principio activo utiliza una serie de estrategias para combatir los mecanismos que producen el cáncer, entre las cuales propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y apoptóticas en las células cancerosas. Algunos también ayudan a combatir la resistencia de las células tumorales a los productos quimioterapéuticos.

### Abstract

Phytotherapy in small animal clinics is a topic of growing interest for several reasons. Firstly, it is an alternative to the use of veterinary drugs, which are a major contributor to environmental pollution. In addition, the antimicrobial properties of some plant extracts make it possible to combat antibiotic resistance, a major public health challenge.

However, the introduction of plant extracts into the therapeutic strategy has its own particularities, as plants must be considered as a set of active ingredients, with synergistic and antagonistic mechanisms at the root of the desired effect. The variability of the raw material must also be taken into account, as

the composition of plants, unlike that of synthetic medicines, is not exactly known, controlled or repeatable. It varies according to various factors such as climate, soil type, altitude, etc. The same is true for the finished product: concentrations of active ingredients vary according to the extraction process and the dosage form used. Finally, it is essential to recognise that the use of plants is not without risk. Careful monitoring and thorough knowledge of the plants used are essential to ensure the safety and efficacy of treatments.

In this context, more and more veterinarians are introducing plant extracts into their therapeutic strategy, in particular as adjuvant therapy in cancer treatment. Many active ingredients, such as alkaloids, terpenes, saponins and phenolic compounds, including flavonoids and anthocyanins, have significant anti-tumour activity. To achieve this, each active substance uses a number of strategies to combat cancer-causing mechanisms, including antioxidant, anti-inflammatory and apoptotic properties in cancer cells. Some also help to combat tumour cell resistance to chemotherapeutics.

## 2. Introducción

El creciente interés en las medicinas alternativas se enmarca en una tendencia contemporánea que coincide con un aumento en el consumo de productos de agricultura orgánica y una mayor conciencia del público sobre los problemas ambientales. Sin embargo, el uso de plantas con fines terapéuticos se remonta a la Antigüedad, mucho antes del surgimiento de los medicamentos sintéticos en el siglo XIX. Por lo tanto, se trata más bien de un retorno a las fuentes, resaltando tratamientos probados durante siglos (Soria, 2018).

Los medicamentos provenientes de la industria farmacéutica, aunque efectivos en muchos casos, presentan sus limitaciones. Los efectos secundarios son frecuentes, la resistencia a ciertos medicamentos está en aumento y su producción genera una contaminación ambiental considerable. Además, escándalos mediáticos que revelan efectos secundarios graves de algunos medicamentos, como el Mediator® o la píldora anticonceptiva, han erosionado la confianza del público en los medicamentos sintéticos.

Esta tendencia hacia las medicinas alternativas también se extiende al campo de la salud animal. Cada vez más propietarios recurren a terapias basadas en plantas para tratar a sus animales. Sin embargo, la mayoría de los veterinarios carecen de conocimientos en este campo, y la legislación aún no está adaptada a esta práctica emergente. Ante esta creciente demanda, es pertinente formarse en el uso de plantas para luego integrar estas terapias en la práctica clínica veterinaria. Es importante señalar que las plantas no pueden reemplazar a los medicamentos convencionales en todas las patologías, pero ofrecen una alternativa prometedora en muchos casos (Schiffman & Breen, 2015).

Por otra parte, el cáncer es la principal causa de muerte en perros, y representa el 27% de todas las mortalidades. Aunque los perros y los humanos tienen un riesgo similar de cáncer a lo largo de la vida (entre 1:2 y 1:4), los perros tienen una incidencia anual de cáncer hasta 10 veces superior a la de los humanos, ya que su riesgo a lo largo de la vida se comprime en una esperanza de vida mucho más corta (Pang & Argyle, 2016). Al igual que en los humanos, tanto los factores genómicos como los ambientales determinan la incidencia del cáncer en los perros: las mutaciones de predisposición al cáncer se concentran en muchas razas como efecto secundario inadvertido de la cría selectiva; y los perros comparten el mismo entorno que los humanos, incluida la exposición a muchos carcinógenos. Estas consideraciones ayudan a explicar por qué se diagnostica cáncer a entre 4 y 6 millones de perros al año en EE.UU., en una población de menos de 90 millones, en comparación con los 1,8 millones de diagnósticos de cáncer en humanos en una población de unos 330 millones (Siegel et al., 2020). Al igual que en los humanos, la carga de cáncer en los perros aumenta con la edad: hasta el 50% de los perros de más de 10 años desarrollarán cáncer durante el resto de su vida (Klingemann, 2018).

En un estudio incluyendo 54.986 tumores diagnosticados mediante histología y citología en cuatro laboratorios de patología veterinaria suizos entre 2008 y 2020, las tasas de incidencia para todos y para los tumores malignos fueron 775/100.000 perros/año y 338/100.000 perros/año, respectivamente. Además, se concluyó que las hembras tuvieron una tasa de incidencia tumoral general más alta que los machos, la tasa de incidencia tumoral más alta encontrándose a los 11 años de edad. También se descubrieron nuevas predisposiciones potenciales específicas de distintas razas: los perros de caza nórdicos tuvieron la tasa de tumores malignos de cáncer más alta (8,08) y el chihuahua la más baja (0,42) en comparación con las razas mixtas (Schiffman & Breen, 2015).

El cáncer canino también conlleva un riesgo de mortalidad significativo, ya que muchos cánceres caninos se diagnostican en estadios avanzados después de que se haya producido una diseminación microscópica o macroscópica y ya no sea posible su curación. Con el aumento de la propiedad de animales de compañía y el mayor apego emocional a las mascotas, la carga sustancial del cáncer canino va mucho más allá de las implicaciones inmediatas para la salud del perro, con un impacto emocional y financiero significativo en los propietarios de perros (Shaevitz et al., 2020). Dada la elevada incidencia del cáncer en los perros, todas las consultas de animales de compañía están expuestas a casos oncológicos de forma habitual, y la atención oncológica es una parte esencial de la atención sanitaria de las mascotas.

La primera parte de este trabajo presenta las razones del creciente interés por la fitoterapia en la clínica de pequeños animales, así como las particularidades de esta estrategia terapéutica.

La segunda parte examina los metabolitos secundarios de las plantas que presentan interés para el tratamiento del cáncer.

La tercera parte presenta los mecanismos de acción más relevantes utilizados por los principios activos vegetales para combatir el cáncer.

### 3. Justificación y Objetivos

El presente documento consiste en una búsqueda y revisión bibliográfica que tiene como objetivo principal estudiar los artículos y documentación científica publicada sobre los extractos de plantas de interés en el tratamiento del cáncer en la clínica de pequeños animales.

Se plantean, por tanto, los siguientes objetivos específicos:

1. Entender el impacto medioambiental de la medicina veterinaria
2. Estudiar la composición química de los extractos de plantas y las propiedades biológicas de los compuestos químicos que forman las plantas.
3. Estudiar los extractos de plantas usados en el tratamiento del cáncer de los pequeños animales, sus mecanismos de acción, sus indicaciones.

### 4. Metodología

En primer lugar, se emplearon los motores de búsqueda PubMed y ScienceDirect para encontrar principalmente revisiones y artículos científicos publicados en el contexto internacional sobre el uso de extractos de plantas en oncología en la clínica de pequeños animales. Esta búsqueda inicial se realizó exclusivamente en inglés, y se emplearon las siguientes ecuaciones de búsqueda: [plant extracts] AND [veterinary medicine OR canine] AND [neoplasia OR tumor OR cancer]. Se limitó en artículos y revisiones publicados en los últimos 10 años. Con esta búsqueda, se contextualizaron los diferentes temas a tratar y se formó una primera idea general de la investigación científica existente.

A continuación, se realizó una búsqueda de literatura científica centrada en artículos y documentos que describen de manera más específica los motivos del interés creciente de la fitoterapia en la clínica de pequeños animales, las particularidades de la consulta de fitoterapia, los metabolitos secundarios de las plantas más relevantes en el tratamiento del cáncer y sus mecanismos de acción. Para estos dos últimos aspectos, la búsqueda bibliográfica se amplió a revisiones y artículos científicos sobre medicina humana, ya que los mecanismos de acción están poco estudiados en veterinaria. Dichos artículos fueron localizados a través de PubMed y ScienceDirect.

Tras la búsqueda inicial se localizaron 835 revisiones y artículos científicos, aunque se excluyeron 797 que no fueron relevantes para el objetivo de esta revisión.

Tras una búsqueda específica para cada temática, se seleccionaron un total de 65 documentos científicos para la redacción de esta revisión. Para proceder a la selección se revisaron los abstracts y en caso necesario los artículos completos con el fin de decidir si la información que contenían estaba o no relacionada con el objetivo de esta revisión.



Figura 1: Grafica de la distribución anual de publicaciones resultantes de la búsqueda inicial

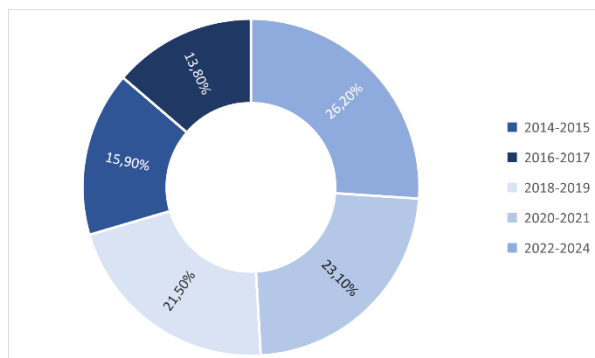


Figura 2: Diagrama de la distribución anual de publicaciones seleccionadas para la redacción de este trabajo

La investigación sobre el tema de la fitoterapia para el cáncer de animales de compañía, tal y como se muestra en la Figura 1, no ha experimentado grandes cambios y no se observa un patrón que indique que ha tenido un fuerte impulso a lo largo de los 10 últimos años. Aunque la tendencia es ligeramente decreciente, la distribución anual de documentos no es significativamente decreciente, por lo que se puede concluir que los avances más destacados en la fitoterapia en la medicina de pequeños animales están más bien repartidos a lo largo de los años y no se concentran en un breve periodo de tiempo.

El resultado de la selección de artículos empleados para el desarrollo de esta revisión se representa en la Figura 2. El 49,3% de los artículos empleados han sido publicados en los últimos años (desde 2020).

## 5. Resultados y discusiones

### 5.1. La fitoterapia en clínica de pequeños animales

La fitoterapia veterinaria es un enfoque terapéutico de rápido crecimiento en el campo de la medicina veterinaria, que ofrece una alternativa natural y complementaria a los tratamientos convencionales. Esta práctica, que consiste en utilizar las propiedades medicinales de las plantas para prevenir y tratar las enfermedades de los animales, tiene sus raíces en antiguas tradiciones que se remontan a miles de años. Con el tiempo, la fitoterapia ha evolucionado hasta convertirse en una disciplina científica de pleno derecho, que goza ahora de un creciente reconocimiento dentro de la comunidad veterinaria.

En las clínicas veterinarias modernas, el interés por la fitoterapia ha crecido considerablemente, impulsado por una serie de factores. En primer lugar, los propietarios de mascotas buscan cada vez más opciones de tratamiento naturales y menos invasivas para sus animales, a menudo preocupados por los efectos secundarios de los medicamentos convencionales. Además, la aparición de nuevas investigaciones científicas sobre productos naturales y plantas medicinales ha suscitado un renovado interés por la fitoterapia veterinaria, destacando su potencial terapéutico y sus aplicaciones clínicas. El uso de los extractos de plantas también representa una alternativa a los tratamientos convencionales, cuyo impacto medioambiental es significativo, y entre los cuales los antimicrobianos están en el origen de una preocupación mundial: la resistencia a los antibióticos.

La fitoterapia veterinaria se basa en el principio fundamental de que las plantas contienen una multitud de compuestos bioactivos con propiedades curativas. Estos compuestos pueden actuar de forma sinérgica para aliviar los síntomas, favorecer la curación y reforzar el sistema inmunitario de los animales. Además, la fitoterapia ofrece un enfoque holístico para tratar a los animales, teniendo en cuenta no sólo sus síntomas específicos, sino también su bienestar general y su equilibrio fisiológico.

#### **5.1.1. Su interés en la clínica**

##### **5.1.1.1. Impacto medioambiental de la medicina veterinaria**

La industria farmacéutica contribuye en gran medida a la contaminación ambiental ya que es responsable de la liberación de muchos principios activos y sus metabolitos en el medio ambiente, algunos de los cuales son potencialmente tóxicos para la fauna. Además, los residuos de medicamentos se eliminan posteriormente en la orina y las heces de los animales, y también acaban en el medio ambiente (Piët et al., 2024).

A esta contaminación ambiental asociada al uso normal de los medicamentos hay que añadir la eliminación inadecuada de los medicamentos no utilizados y sus envases, así como el vertido incontrolado de agua potable y alimentos no consumidos tras el tratamiento oral de los animales.

Una vez en el medio natural, los compuestos pueden penetrar más o menos profundamente en el suelo en función del grado de adsorción, que varía según su composición química y la naturaleza del suelo. Pueden llegar directamente a las aguas superficiales por lixiviación o escorrentía superficial, o filtrarse hasta la capa freática y contaminar los sedimentos.

Ciertos fármacos pueden persistir en el medioambiente durante años, causando efectos adversos en la vida terrestre, acuática y la salud humana entre otros (Bártíková et al., 2016). El diclofenaco, un antiinflamatorio no esteroideo de interés en el perro para aliviar el dolor y la inflamación, ha sido identificado como responsable de la extinción casi total de una especie de buitre en India en pocos

años, debido a su nefrotoxicidad en estas aves. El 20% de los peces macho muestran características femeninas cuando se exponen a hormonas y alteradores endocrinos, incluso a corto plazo. Algunos desarrollan ovarios y tienen dificultades reproductivas (Zuercher, 2022).

La contaminación causada por un medicamento no se limita a la contaminación aguas abajo de su consumo, sino también aguas arriba, durante su diseño, fabricación, producción y distribución. Las dos últimas etapas del ciclo de vida de un medicamento son las más intensivas en carbono. La huella de carbono global es considerable, calculada en miles de toneladas de CO<sub>2</sub>. Una de las etapas consiste, en particular, en la producción del principio activo, que tiene lugar principalmente en China o en la India. La puesta en forma farmacéutica y el envasado de estos medicamentos requiere la creación de cadenas de producción industrial, a menudo secuenciadas en diferentes países, que implican una gran cantidad de transporte internacional intermedio (Zuercher, 2022).

### 5.1.1.2. La antibiorresistencia: una preocupación global

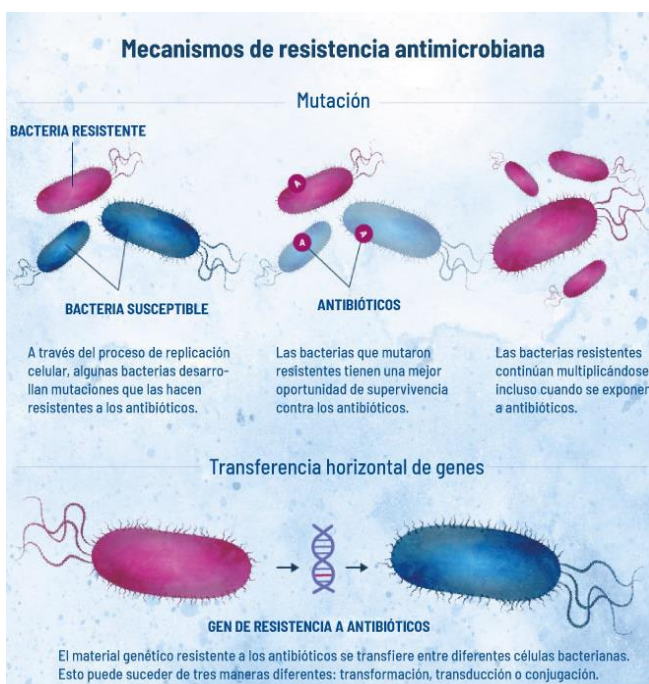


Figura 3: Esquema del mecanismo de transmisión de resistencia antimicrobiana (Caneschi et al., 2023)

La resistencia a los antimicrobianos ha aumentado recientemente debido al uso excesivo y abusivo de los antibióticos y su empleo en animales. También ha dado lugar a la selección y transmisión de bacterias resistentes a los antibióticos. Las plantas de tratamiento de aguas no eliminan los residuos de antibióticos por completo y los liberan al medio ambiente, donde provocan resistencias genéticas en los microorganismos del entorno. Estos genes de resistencia a los antibióticos pueden pasar a las bacterias patógenas por diferentes mecanismos: transformación, transducción o conjugación (Figura 3).

Un informe sobre las concentraciones de genes de resistencia a los antibióticos (tetraciclina, sulfonamidas y eritromicina) en el agua de los ríos aguas arriba y aguas abajo de las estaciones de depuración de aguas residuales muestra un claro aumento de las concentraciones de genes de resistencia (Zuercher, 2022).

Es una fuente de fracaso terapéutico y de preocupación mundial en medicina humana y veterinaria, ya que pueden tener repercusiones en los animales, pero también en los seres humanos y en el medio

ambiente. Hoy en día, el desarrollo de bacterias resistentes a este tipo de medicamentos constituye una de las amenazas más serias para la salud pública; las bacterias multirresistentes causan 33.000 muertes al año en Europa y generan un gasto sanitario adicional de unos 1.500 millones de euros.

El veterinario tiene una gran responsabilidad en la tríada ser humano-animal-medio ambiente ya que el 60% de los patógenos peligrosos para el ser humano son de origen animal. Humanos y animales comparten las mismas bacterias, que deben combatirse y prevenirse a escala nacional, regional y mundial. Limitar la aparición de resistencias a los antibióticos exige una armonización mundial e intersectorial de las estrategias y medidas para coordinar mejor las políticas de salud humana, sanidad animal y medio ambiente. Es el concepto “One Health” (Caneschi et al., 2023).

El uso de extractos vegetales, muchos de los cuales tienen propiedades antimicrobianas, podría ser por tanto el futuro en la lucha contra la resistencia a los antibióticos.

#### **5.1.1.3. Interés del uso de plantas medicinales por los veterinarios en España**

En un estudio realizado en 2022 a destino de 313 veterinarios cuya mayoría eran mujeres (80,2%), Romero et al. evaluaron los patrones de uso de plantas medicinales en clínicas de pequeños animales en España.

De estos 313 veterinarios, 97,1% han oído hablar de las plantas medicinales y 80,3% de estos últimos admiten utilizar la fitoterapia.

Hay varias razones que explican la creciente atención a los medicamentos a base de plantas en medicina veterinaria. Entre ellas, la creencia generalizada entre la población de que las plantas medicinales son eficaces y, al mismo tiempo, más seguras que los compuestos sintéticos. Otra razón principal es también económica, ya que suelen ser más baratas que los tratamientos convencionales. Además, se considera una opción más sostenible.

Las principales razones argumentadas para el uso de las plantas medicinales son sus ventajas como terapia coadyuvante (38,9%), el conocimiento de la evidencia científica de este uso (34,1%), así como la falta de efectos adversos (11,1%).

En cuanto a los problemas de salud tratados con plantas medicinales, 3 de cada 4 veterinarios utilizaron productos a base de plantas en el sistema musculoesquelético (70,1%), y más de la mitad los recetaron en trastornos dermatológicos (57,4%) y gastrointestinales (51,6%). Un 19,7% de los veterinarios lo utilizan para tratar tumores.

#### **5.1.1.4. Particularidades de la consulta en fitoterapia**

El uso de plantas es especialmente interesante como complemento de los tratamientos alopáticos o como medicina preventiva. En situaciones de emergencia, la fitoterapia no sería la más adecuada y los medicamentos sintéticos serían más seguros, pero en uso crónico o para patologías frecuentes y bien definidas, los tratamientos a base de plantas pueden tener muchas ventajas y ser una alternativa o un apoyo a los medicamentos alopáticos.

Se trata de una forma de medicina holística, que considera al paciente como un todo, teniendo en cuenta todos los órganos en conjunto, y que por tanto puede llevarnos a pensar de forma diferente sobre las terapias utilizadas tradicionalmente (Grussenmeyer Victoria, 2019).

El enfoque diagnóstico consiste en examinar el entorno del animal, su alimentación, su nivel de actividad, la presencia de otros animales, etc. Estos factores no son la causa de la enfermedad, pero pueden ayudar al animal a recuperarse mejorando su entorno.

Por ejemplo, cuando se utiliza la medicina alternativa para tratar infecciones urinarias recurrentes, puede ser útil comprobar que la pelvis está estática mediante osteopatía, o que la flora intestinal funciona correctamente.

### 5.1.2. Las particularidades relacionadas al uso de las plantas

#### 5.1.2.1. El totum de la planta

Las plantas medicinales están compuestas por miles de sustancias en cantidades variables. El total de la planta corresponde a todos los principios activos contenidos en la planta medicinal. Este conjunto es más eficaz y da más resultados que cualquier de estos elementos considerados aisladamente. En efecto, cada principio activo considerado aisladamente sólo tiene un efecto débil o limitado, mientras que la complementariedad de los componentes de la planta es la fuente de la actividad farmacológica resultante del totum. Esto se debe a los efectos sinérgicos, potenciadores o antagonistas de los principios activos de la planta.

La *Fumaria officinalis* tiene un efecto anfolerético, lo que significa que puede favorecer o ralentizar la producción de bilis por el hígado, pero esta propiedad sólo está presente en presencia de la planta entera (Batoool et al., 2022). De la misma forma, en un estudio realizado en 2004 utilizando un modelo in vitro, Seeram et al. encontraron que el extracto total de arándano rojo (*Vaccinium macrocarpon*) mostraba una acción antiproliferativa significativamente mayor en comparación con sus componentes aislados, las proantocianidinas y las antocianinas. Este efecto fue observado en nueve líneas celulares de cáncer humano, mostrando tasas de inhibición que oscilaban entre el 95% y el 99,6% en las líneas celulares de cáncer de próstata.

Lo mismo ocurre con la *Eschscholtzia californica*, que posee propiedades sedantes y ansiolíticas que no se observan cuando se aíslan los alcaloides de la planta (Abdellah et al., 2020).

Por otra parte, el efecto indeseable de un constituyente puede ser inhibido por su interacción con otro constituyente. Los alcaloides presentes en el *Rhizoma Coptidis*, una planta china que ayuda a combatir la diabetes de tipo 2, contribuyen a reducir la citotoxicidad inducida por la berberina presente en la planta (W. An et al., 2021).

Este concepto dificulta ciertos aspectos de la fitoterapia, como la identificación del principio activo que está detrás de la propiedad deseada, el método de extracción, la elección de la forma galénica, la determinación de la dosis, etc.

#### 5.1.2.2. Variabilidad de la materia prima

A diferencia de los medicamentos sintéticos, cuya composición es conocida, controlada y repetible, los preparados a base de plantas son muy variables debido a la variabilidad de la materia prima. En esta variabilidad influyen diversos factores como el clima, el tipo de suelo, la altitud, las prácticas agrícolas, la fase de crecimiento de la planta, el método de recolección, secado y procesado, y las condiciones de almacenamiento y transporte.

J. Zhang et al. mostraron analizando 25 ginseng diferentes, que existían variaciones en las concentraciones por un factor de 15 a 200 de los 2 principios activos considerados responsables de la actividad biológica de la planta.

Es importante considerar también la parte de la planta utilizada en la preparación, ya que la composición puede variar significativamente de una parte a otra. Por ejemplo, en el caso de *Melissa officinalis*, se observa una concentración mucho mayor de ácido rosmarínico en las hojas en comparación con el tallo, a pesar de tratarse de la misma planta (Stini et al., 2024). De la misma manera, las flores del saúco negro (*Sambucus nigra L.*) se utilizan en fitoterapia por su eficacia contra la fiebre, la congestión y la rinitis. Sin embargo, las hojas de esta planta son tóxicas debido a la presencia de heterósidos cianogénicos.

Un análisis de la composición del *Árnica montana* en relación con la edad de la planta y el origen de las semillas reveló una disparidad significativa en la concentración de lactonas sesquiterpénicas, un componente activo clave de la planta. Se encontró que las semillas originarias de Ucrania tenían aproximadamente la mitad de la concentración de lactonas sesquiterpénicas en comparación con las semillas provenientes de Austria (Schmidt, 2023).

La calidad de la planta también es fundamental: debe ser fresca, limpia y pura, y son necesarios varios controles antes de poder comercializarla: elementos botánicos, componentes químicos, estudios farmacológicos y toxicológicos, normativa, etc. Eso es importante ya que una gran parte de los efectos

adversos de las fitomedicinas se atribuyen a la mala calidad de los productos acabados debidos a una mala calidad en origen de las plantas. El principal factor de esa mala calidad es la contaminación que se debe mayoritariamente a metales pesados (plomo, arsénico y mercurio), pesticidas (organoclorados, carbamatos y piretroides), microbios (enterobacter, enterococcus, shigella, streptococcus), y micotoxinas (aflatoxinas y ocratoxinas) (J. Zhang et al., 2012).

#### 5.1.2.3. Variabilidad del producto acabado

Varios factores influyen en la calidad final de un producto extraído, entre ellos el proceso de extracción y la forma galénica utilizada.

Un estudio realizado por Dessouroux et al. examinó la concentración de alquilamidas en diferentes tipos de preparados de *Echinacea purpurea*, como el extracto fluido estandarizado de la planta (SPE), la tintura madre y la suspensión alcohólica del polvo de la planta. Las alquilamidas son compuestos activos de *Echinacea* conocidos por su eficacia para reforzar el sistema inmunitario (Matthias et al., 2008). Los resultados mostraron una concentración de alquilamidas al menos dos veces mayor en la EPS de glicerol (200 pg/mL) en comparación con la tintura madre (90 pg/mL) y cincuenta veces mayor que en la suspensión alcohólica (4 pg/mL).

Otro estudio evaluó la biodisponibilidad de los flavonoides en la SPE de sumidades floridas de espino blanco (*Crataegus monogyna* y *Crataegus oxyacantha*) en comparación con el polvo de sumidades floridas de espino blanco (*Crataegus monogyna*) en un modelo in vitro que simulaba el paso por el estómago y el duodeno. Los resultados mostraron una disponibilidad del 90% tras el paso del EPS de espino, frente al 57,5% del polvo (Parzhanova et al., 2023).

#### 5.1.2.4. Encapsulación de los productos de fitoterapia y concepto de food by products

La encapsulación es un proceso que consiste en crear una barrera sobre un componente activo que inhibe las interacciones químicas y protege contra los efectos de factores ambientales como la temperatura, el pH, el oxígeno, etc. Ofrece protección a las moléculas frente a las tensiones generadas durante el proceso de fabricación o almacenamiento.

Los materiales de recubrimiento deben ser de calidad alimentaria, biodegradables y capaces de formar una barrera entre la fase interna y su entorno. Se trata principalmente de polisacáridos, pero las proteínas y los lípidos también son adecuados para la encapsulación.

El objetivo de la encapsulación es garantizar la protección, compatibilidad y estabilización de un principio activo en una formulación. También puede utilizarse para mejorar la presentación de un producto o enmascarar un olor o sabor. Por último, la encapsulación puede modificar y controlar el

perfil de liberación de un principio activo para obtener, por ejemplo, un efecto prolongado o desencadenado.

En el caso de la mayoría de los compuestos fenólicos naturales, su forma libre puede tener una solubilidad limitada en agua. Además, muchos de estos polifenoles tienen un sabor desagradable que es necesario disimular antes de su uso en alimentos o medicación oral. Así pues, la administración de estos compuestos requiere la formulación de un producto final protector capaz de preservar la integridad estructural del polifenol hasta su consumo o administración, enmascarar su sabor, mejorar su solubilidad en agua y biodisponibilidad, y transportarlo de forma dirigida a un destino fisiológico preciso. Esto lo permite la encapsulación (Aizpurua-Olaizola et al., 2016).

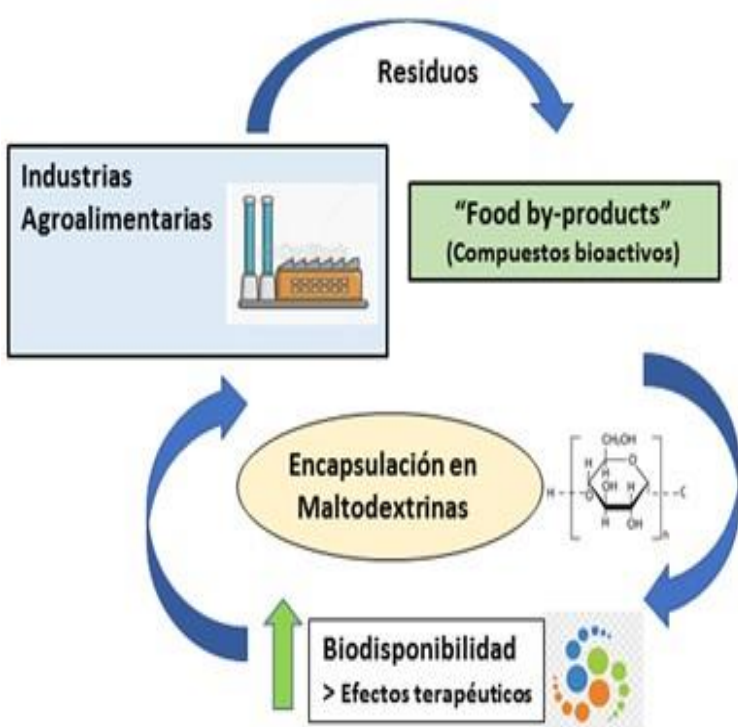


Figura 4: Encapsulación de residuos agroalimentarios y efecto sobre la biodisponibilidad (María Jesús Rodríguez-Yoldi, 2020).

propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antitumorales.

La medicina tradicional ha utilizado extractos de plantas para tratar y prevenir enfermedades, incluyendo el cáncer, debido a la mezcla compleja de agentes anticancerígenos que contienen. Sin embargo, menos del 25% de los polifenoles dietéticos son absorbidos por el intestino, lo que limita su biodisponibilidad y distribución en el organismo.

Para mejorar esta situación, se ha propuesto utilizar las partes no comestibles de frutas y verduras (como cortezas y cáscaras) y los residuos agroindustriales como fuente de compuestos fenólicos. Estos extractos pueden ser encapsulados para aumentar su estabilidad y biodisponibilidad. La

Además, actualmente, se ha propuesto una alternativa muy interesante en el uso de extractos vegetales y es la revalorización de los residuos de la agroindustria (food by products) como fuente de compuestos fenólicos.

La ingesta diaria de frutas y verduras está asociada a un menor riesgo de enfermedades pro-inflamatorias y de estrés oxidativo como la aterosclerosis, diabetes y cáncer. En particular, la dieta mediterránea, rica en derivados de plantas, se relaciona con una menor incidencia de cáncer colorrectal y de mama. Este efecto se debe a la fibra y los compuestos fenólicos presentes en frutas y verduras, que tienen

encapsulación, especialmente con maltodextrina, protege los compuestos bioactivos y facilita su entrada en las células, mejorando su potencial terapéutico (Figura 4).

Investigaciones recientes están centradas en encapsular extractos de residuos agroindustriales de manzana, melocotón, pepino y pimiento rojo. Los resultados han mostrado que los extractos encapsulados tienen mayores efectos anticancerígenos y antioxidantes en células de colon, hígado y mama, indicando que la encapsulación mejora significativamente su eficacia (María Jesús Rodríguez-Yoldi, 2020).

#### 5.1.2.5. El riesgo de toxicidad de los extractos de planta

La utilización de plantas, por más naturales que sean, no está exenta de riesgos. Se requiere una atención especial al dosaje, ya que como con cualquier medicamento, la dosis determina la toxicidad. Posadzki et al. publicaron un artículo en 2013 en el que presentaban una visión general de 50 revisiones sistemáticas sobre 50 plantas medicinales diferentes, centrándose en sus efectos adversos. De esas 50 revisiones, 15 concluyeron que la planta objeto del estudio presentaba efectos adversos moderadamente graves.

Una planta que es beneficiosa en una especie puede ser tóxica en otra: la belladona (*Atropa belladonna*) es letal en humanos, pero no en conejos, que tienen atropina esterasa, una enzima de desintoxicación. También puede haber efectos diferentes según la especie: *Valeriana officinalis* es sedante en los perros y excitante en los gatos.

Además, dado su acceso sin receta médica, el riesgo de automedicación por parte de los propietarios es real, por lo que es necesario advertirles sobre cada tratamiento recetado ya que algunas plantas tienen contraindicaciones o pueden interactuar con los tratamientos alopáticos. Por ejemplo, *Teucrium chamaedrys* se utilizaba antiguamente en ciertos preparados fitoterapéuticos como coadyuvante en tratamientos adelgazantes. Las especialidades a base de esta planta han sido retiradas del mercado porque han sido asociadas a varios casos de hepatitis aguda citolítica (Gori et al., 2011). Esto es aún más cierto en medicina veterinaria, ya que algunas plantas beneficiosas en medicina humana son tóxicas para los animales. Un ejemplo notable es el ruibarbo, utilizado a menudo en fitoterapia humana por sus propiedades astringentes, pero cuyas hojas pueden provocar una intoxicación grave en los perros con síntomas renales y digestivos, debido a su contenido en oxalatos de calcio (W. Yang et al., 2022).

Además, existe la posibilidad de contaminación externa, siendo frecuente la presencia de metales pesados como mercurio, arsénico y plomo, así como de pesticidas organoclorados, los cuales han sido prohibidos en numerosos países en las últimas tres décadas. La utilización de productos ecológicos puede contribuir a disminuir el riesgo de contaminación (J. Zhang et al., 2012).

## 5.2. Metabolitos secundarios de las plantas con interés en el tratamiento del cáncer

Las fitomedicinas empleadas en fitoterapia suelen utilizarse en forma de extracto (extractos acuosos o alcohólicos, destilado o aceite esencial), que contiene docenas o incluso cientos de metabolitos secundarios, a menudo de varios grupos estructurales. En la mayoría de los casos, fue casi imposible definir un único metabolito que pudiera explicar la bioactividad del extracto o su aplicación en medicina tradicional. Es probable que la actividad de un extracto pueda deberse a interacciones sinérgicas de varios metabolitos presentes, que no pueden detectarse cuando se evalúan compuestos individuales por sí solos (Wink, 2015).

El conjunto de reacciones químicas que tienen lugar en un organismo constituye el metabolismo.

La mayor parte del carbono, del nitrógeno y de la energía termina en moléculas comunes a todas las células, necesarias para su funcionamiento y el de los organismos. Se trata de aminoácidos, nucleótidos, azúcares y lípidos, presentes en todas las plantas y desempeñando las mismas funciones. Se denominan metabolitos primarios.

Pero a diferencia de otros organismos, las plantas destinan una cantidad significativa del carbono asimilado y de la energía a la síntesis de una amplia variedad de moléculas orgánicas que no parecen tener una función directa en procesos fotosintéticos, respiratorios, asimilación de nutrientes, transporte de solutos o síntesis de proteínas, carbohidratos o lípidos. Son los metabolitos secundarios. Los metabolitos secundarios además de no presentar una función definida en los procesos mencionados, difieren también de los metabolitos primarios en que ciertos grupos presentan una distribución restringida en el reino vegetal, es decir, no todos los metabolitos secundarios se encuentran en todos los grupos de plantas. Se sintetizan en pequeñas cantidades y no de forma generalizada, estando a menudo su producción restringida a un determinado género de plantas, a una familia, o incluso a algunas especies. Algunos productos del metabolismo secundario tienen funciones ecológicas específicas como atrayentes o repelentes de animales. Muchos son pigmentos que proporcionan color a flores y frutos, jugando un papel esencial en la reproducción atrayendo a insectos polinizadores, o atrayendo a animales que van a utilizar los frutos como fuente de alimento, contribuyendo de esta forma a la dispersión de semillas. Otros compuestos tienen función protectora frente a predadores, actuando como repelentes, proporcionando a la planta sabores amargos, haciéndolas indigestas o venenosas. También intervienen en los mecanismos de defensa de las plantas frente a diferentes patógenos, actuando como pesticidas naturales.

Se estima que existen más de 200.000 metabolitos secundarios, de estructuras y funciones muy diferentes, algunos de ellos tienen propiedades antitumorales (González Mera et al., 2019).

## 5.2.1. Los alcaloides

### 5.2.1.1. Características

Los alcaloides son metabolitos secundarios básicos, que contienen siempre un heterociclo nitrogenado y son farmacológicamente activos. Son producidos a partir de aminoácidos por plantas, hongos, o determinadas especies animales. Corresponden al 20% de los metabolitos secundarios de las plantas. Una planta puede contener más de 100 alcaloides diferentes. Su papel en las plantas y su importancia en el metabolismo vegetal no están bien definidos.

Se utilizan como analgésicos importantes ( morfina), antipalúdicos (quinina), para combatir el exceso de ácido úrico (colchicina), como sustancia paralizante/estimulante (curare, cafeína), como venenos (estricnina, nicotina), como narcóticos (cocaína, mescalina), como colinérgico (pilocarpina) o como anticancerígeno (vinblastina, vincristina).

Es interesante señalar que, en la actualidad, el 80% de los principios activos farmacéuticos contienen un átomo de nitrógeno en su estructura, y más de la mitad de ellos son heterociclos nitrogenados.

El átomo de nitrógeno de los alcaloides suele proceder de un aminoácido, cuya estructura de carbono suele permanecer intacta en la estructura final del alcaloide: una forma razonable de clasificar los alcaloides es según su precursor biosintético. Sin embargo, hay un gran número de alcaloides que no tienen necesariamente un aminoácido como precursor. En estos casos, el átomo de nitrógeno se incorpora en una fase avanzada de la biosíntesis mediante reacciones de aminación con intermediarios aldehídos o cetonas.

### 5.2.1.2. Mecanismos de acción antitumorales

Tabla 1: Actividades antitumorales de los alcaloides y sus correspondientes fuentes bibliográficas

Actividad antitumoral	Fuente bibliográfica
Apoptosis	(Zhao et al., 2016)
Inhibición de las metástasis	(Dasari et al., 2020 ; Xie et al., 2020)
Farmacorresistencia y tratamiento combinado	(Kadioglu et al., 2017 ; W. Li et al., 2018)
Modulación y detención del ciclo celular	(K. An et al., 2020 ; J. H. Yang et al., 2019)
Efecto anti vascularización	(Tang et al., 2009)
Efectos antioxidantes	(Kang et al., 2016 ; Liu et al., 2014)
Regulación del metabolismo	(W. Li et al., 2018 ; C. Zhang et al., 2018)
Ataque a los lisosomas/autofagia	(Dasari et al., 2020 ; Larsen et al., 2000)

### 5.1.2.3. La vincristina y la vinblastina: enfoque sobre 2 alcaloides quimioterápicos

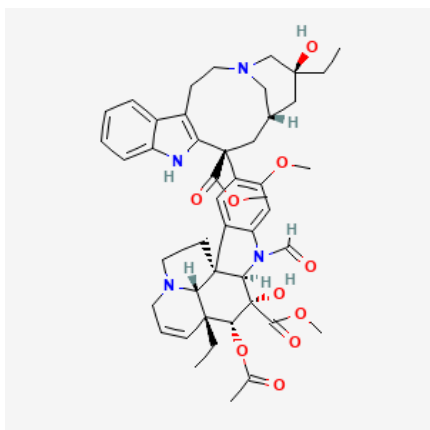


Figura 5: Estructura química de la vincristina

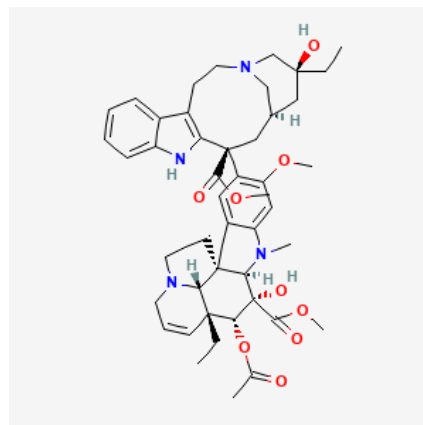


Figura 6: Estructura química de la vinblastina

La vincristina y la vinblastina pertenecen a la categoría de los alcaloides de vinca, una clase de fármacos que derivan de *Catharanthus roseus*. La quimioterapia con esos agentes es eficaz en el tratamiento de una gran variedad de neoplasias: se han convertido en el "denominador común" en la mayoría de las terapias combinadas, que sirve como el agente de sincronización en la lucha contra el cáncer (protocolos Madison-Wisconsin / CHOP para linfoma del perro, quimioterapia con vinblastina en el mastocitoma del perro).

Los alcaloides de vinca se unen específicamente a los extremos positivos de los microtúbulos, interfiriendo en su polimerización. Su interferencia con la dinámica de los microtúbulos interrumpe la formación y funcionalidad del huso mitótico, una estructura dinámica responsable de segregar los cromosomas en las células hijas. Como consecuencia, se detiene el ciclo celular en la fase metafásica, lo que desencadena una respuesta celular que conduce finalmente a la muerte celular programada. El mecanismo de acción de dichos alcaloides se dirige selectivamente a las células que se dividen rápidamente, como las células cancerosas, mientras que las células normales que no se dividen se ven relativamente poco afectadas, lo que contribuye a la reducción de ciertos efectos adversos (Awosika et al., 2024; Dhyani et al., 2022).

La neurotoxicidad es el efecto secundario más común de dichos quimioterapéuticos. El aparato microtubular desempeña un papel fundamental en el transporte axonal y la función secretora. La acción inhibitoria de estos fármacos sobre el aparato microtubular es responsable de su neurotoxicidad. Los alcaloides de la vinca penetran mal la barrera hematoencefálica debido a su gran tamaño y a su importante unión a proteínas. En consecuencia, los efectos sobre el sistema nervioso periférico predominan sobre las acciones en el sistema nervioso central (Arora & Menezes, 2024).

## 5.2.2. Los mucílagos

### 5.2.2.1. Características (Tosif et al., 2021)

Los mucílagos son hidrocoloides vegetales solubles en agua formados por polisacáridos heterogéneos con un alto contenido en galactosa, manosa, glucosa y derivados de osas (principalmente ácidos urónicos). Crean una solución pegajosa o gel en presencia de agua.

El mucílago es presente en diferentes partes de las plantas, especialmente en el tegumento externo de las semillas, pero también en raíces, bulbos, tubérculos, flores y hojas.

La mayoría de las plantas producen mucílago a partir de la cubierta de la semilla y este proceso de producción de mucílago se denomina mixospermia y algunas especies de plantas lo producen a partir del epicarpio del fruto, lo que se conoce como mixocarpia. Las plantas que producen mucílago a partir de la cubierta de la semilla pertenecen a la familia *Plantaginaceae*, *Acanthaceae*, *Linaceae* y *Brassicaceae*, mientras que la mixocarpia se encuentra comúnmente en familias como *Poaceae*, *Asteraceae* y *Lamiaceae*.

La presencia de mucílago en la cubierta de la semilla previene a la planta del desarrollo temprano de la plántula y del estrés por sequía durante la germinación. El mucílago desarrolla una estructura gelatinosa alrededor del fruto manteniendo la humedad e impide que las semillas se sequen por completo, por lo que actúa como agente hidratante y también como depósito de energía. También juega un papel importante en el control de la germinación, la promoción de la dispersión, y la adhesión al suelo.

El mucílago de la raíz se exhibe generalmente a partir de las capas más externas de la raíz, que producen diversas sustancias químicas tales como flavonoides, ácidos fenólicos, aminoácidos, antibióticos, azúcares, peroxidasa, proteínas y antocianinas. Además, el mucílago de la raíz juega un papel muy importante para el crecimiento de la planta, como el mantenimiento del contacto raíz-suelo, la lubricación de la punta de la raíz, la estabilización de los microagregados del suelo, la capacidad de almacenamiento de agua, el almacenamiento selectivo y la absorción de iones a través de las células de la raíz.

El mucílago también se produce en las hojas y yemas de varias especies de plantas; puede permitir que las hojas retengan el agua cuando se produce un déficit hídrico en el suelo; por lo tanto, ayuda en el almacenamiento de alimentos y agua.

### 5.2.2.2. Mecanismos de acción antitumorales

Tabla 2: Actividades antitumorales de los mucilagos y sus correspondientes fuentes bibliográficas

Actividad antitumoral	Fuente bibliográfica
Inhibición de la multiplicación de células cancerosas	(Devanesan et al., 2020)
Efecto antioxidante	(Keshani-Dokht et al., 2018)
Efecto antiinflamatorio	(Amiri et al., 2021)

### 5.2.3. Los terpenos

#### 5.2.3.1. Características

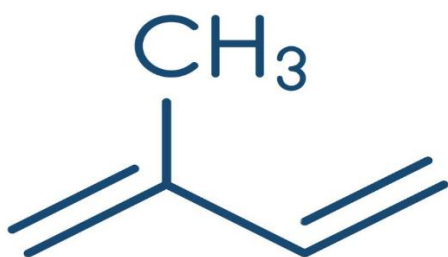


Figura 7: Estructura química de una unidad de isopreno

Los terpenos son hidrocarburos naturales con estructura cíclica o de cadena abierta, cuya molécula básica es el isopreno de fórmula C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>.

El término terpenoide se refiere a un grupo de sustancias con el esqueleto terpeno y una o más funciones químicas (alcohol, aldehído, cetona, ácido, lactona, etc.). Los terpenoides son el grupo más amplio y diverso de fitoconstituyentes naturales:

existen más de 40.000 moléculas diferentes dentro de ese grupo. La mayoría de los terpenoides son lipofílicos, por lo que interactúan fácilmente con biomembranas y proteínas de membrana. Se subdividen en monoterpenos (C<sub>10</sub>), sesquiterpenos (C<sub>15</sub>), diterpenos (C<sub>20</sub>), triterpenos (C<sub>30</sub>), tetraterpenos (C<sub>40</sub>) y politerpenos.

Son comercialmente interesantes por su uso como aromas y fragancias en alimentación y cosmética, o por su importancia en la calidad de productos agrícolas. Otros compuestos terpenoides tienen importancia medicinal por sus propiedades anticarcinogénicas, antiulcerosas, antimalariales, antimicrobianas, etc. (Kamran et al, 2022).

Muchas plantas (limón, menta, eucalipto o tomillo) producen mezclas de alcoholes, aldehídos, cetonas y terpenoides denominadas aceites esenciales, responsables de los olores y sabores característicos de estas plantas, algunos de los cuales actúan como repelentes de insectos o insecticidas. Los terpenos que se encuentran en los aceites esenciales son generalmente monoterpenos, como el limoneno y el mentol, principales monoterpenos constituyentes de los aceites de limón y menta, respectivamente.

#### 5.2.3.1. Mecanismos de acción antitumorales

Tabla 3: Actividades antitumorales de los terpenos y sus correspondientes fuentes bibliográficas

Acción antitumoral	Referencia bibliográfica
Inducción de la apoptosis	(Kamran et al., 2022)
Autofagia	(El-Baba et al., 2021)
Ferroptosis	(Zhu et al., 2020)
Detención del ciclo celular	(Kamran et al., 2022)

#### 5.2.4. Los compuestos fenólicos

##### 5.2.4.1. Características

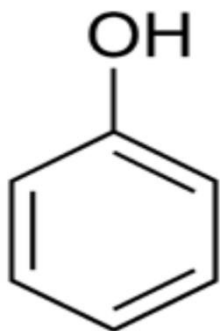


Figura 8: Estructura química del elemento estructural fundamental de los compuestos fenólicos

Los compuestos fenólicos son metabolitos secundarios cuyo elemento estructural fundamental que los caracteriza es la presencia de al menos un anillo aromático (bencénico) portador de al menos un grupo hidroxilo, libre o comprometido en otra función: éter, éster, heterósido (Šaponjac et al., 2016).

Están presentes en todas las partes de las plantas (raíces, tallo, hojas, flores, polen, frutas, semillas) dependiendo de la especie vegetal y del compuesto fenólico considerado (Di Ferdinando et al., 2014).

Desde el punto de vista de la estructura química, son un grupo muy diverso con más de 8.000 estructuras diferentes que comprende desde moléculas

sencillas como los ácidos fenólicos hasta polímeros complejos como los taninos y la lignina.

Los polifenoles, que poseen por lo menos 2 grupos fenoles, están implicados en muchos procesos fisiológicos tales como el crecimiento celular, la germinación de las semillas o la maduración de las frutas. Se clasifican en diferentes grupos según el número de anillos aromáticos y de los elementos que los unen. Los más representados son los taninos, los flavonoides y las antocianinas (Boros et al., 2010).

Los taninos son compuestos fenólicos poliméricos que se unen a proteínas desnaturalizándolas. Existen dos categorías: taninos condensados y taninos hidrolizables.

Los taninos condensados son polímeros de unidades de flavonoides unidas por enlaces C-C, los cuales no pueden ser hidrolizados, pero sí oxidados por un ácido fuerte para rendir antocianinas. Los taninos

hidrolizables son polímeros heterogéneos que contienen ácidos fenólicos, sobre todo ácido gálico y azúcares simples. Son más pequeños que los condensados y se hidrolizan más fácilmente.

Los taninos actúan como repelentes alimenticios de muchos animales que evitan, en el caso de los mamíferos, plantas o partes de plantas que contienen altas concentraciones de taninos. Esto ocurre en los frutos inmaduros en los que se concentran los taninos en la piel.

Los flavonoides son otra clase de polifenoles y son sustancias pigmentarias hidrosolubles responsables del color variado de las flores, las frutas y a veces de las hojas. Todos los flavonoides tienen un mismo esqueleto común: el núcleo flavano formado por 2 anillos aromáticos A y B y un heterociclo central oxigenado C (Vinayagam et Xu, 2015). Ese esqueleto carbonado contiene 15 carbonos ordenados en dos anillos aromáticos unidos por un puente de tres carbonos. Se clasifican en función del grado de oxidación del puente de tres carbonos, siendo los principales: antocianinas (pigmentos), flavonas, flavonoles e isoflavonas.

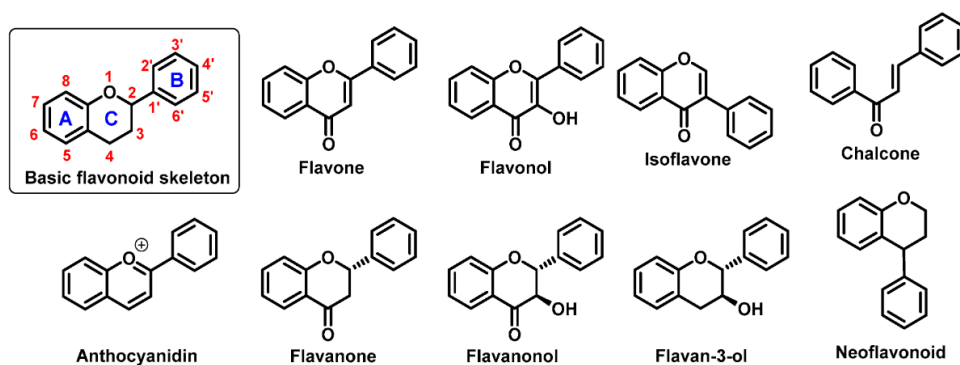


Figura 9: Estructura química del esqueleto básico de los flavonoides y ejemplos de flavonoides derivados (Esposito et al., 2014)

Las antocianinas tienen un particular interés en el tratamiento del cáncer. Son glicósidos con un azúcar en posición 3. Cuando las antocianinas carecen de azúcar se denominan antocianidinas.

#### 5.2.4.2. Mecanismos de acción antitumorales de las antocianinas

Tabla 4: Actividades antitumorales de las antocianinas y sus correspondientes fuentes bibliográficas

Actividad antitumoral	Fuente bibliográfica
Efecto antioxidante	(D. Li et al., 2015)
Efecto antiinflamatorio	(Esposito et al., 2014)
Efecto anti-mutagénesis	(Ying-Yu Cui et al., 2017)

Inducción de la diferenciación	(Fimognari et al., 2004)
Inhibición de la proliferación celular	(Ying-Yu Cui et al., 2017)
Inducción de la apoptosis de células tumorales	(Ying-Yu Cui et al., 2017)
Inhibición de la angiogénesis tumoral	(Teller et al., 2009)
Inhibición de las metástasis	(Kuntz et al., 2017)
Reversión de la resistencia a quimioterápicos	(Esselen et al., 2011)

## 5.2.5. Las saponinas

### 5.2.5.1. Características

Los glicósidos vegetales son metabolitos secundarios ampliamente distribuidos en el Reino Vegetal, de carácter anfifílico y gran diversidad estructural. Estos metabolitos consisten en un residuo lipofílico de distinta naturaleza, unido a uno o más residuos oligosacáridos que pueden consistir desde un monosacárido a oligosacáridos, pudiendo presentar diversas modificaciones estructurales que son el origen de la enorme diversidad estructural que se encuentra en esta familia de productos naturales.

Las saponinas son glicósidos de particular interés: se encuentran como glicósidos esteroideos, glicósidos esteroideos alcaloides o bien glicósidos triterpenos. Son por tanto triterpenoides o esteroides que contienen una o más moléculas de azúcar en su estructura. Una molécula típica de saponina está formada por distintos componentes estructurales que constan de una unidad isoprenoide y un residuo de azúcar. El primero se denomina componente aglicona, mientras que el segundo se denomina glicona. Constan de una fracción de azúcar hidrófila y una genina hidrófoba (denominada sapogenina). Además, las agliconas pueden poseer una estructura esteroide o triterpénica, que se utiliza para clasificar las saponinas.

Las actividades biológicas de las saponinas se deben a su estructura única y a su naturaleza anfifílica: la adición de un grupo hidrofílico (azúcar) a un terpenoide hidrofóbico da lugar a las propiedades surfactantes o detergentes similares al jabón que presentan las saponinas (Elekofehinti et al., 2021).

### 5.2.5.2. Mecanismos de acción antitumorales

Tabla 5: Actividades antitumorales de las saponinas y sus correspondientes fuentes bibliográficas

Mecanismo de acción antitumoral	Referencia bibliográfica
Efecto antiinflamatorio	(Chen et al., 2019)
Efecto antioxidante	(Alwash, 2018)

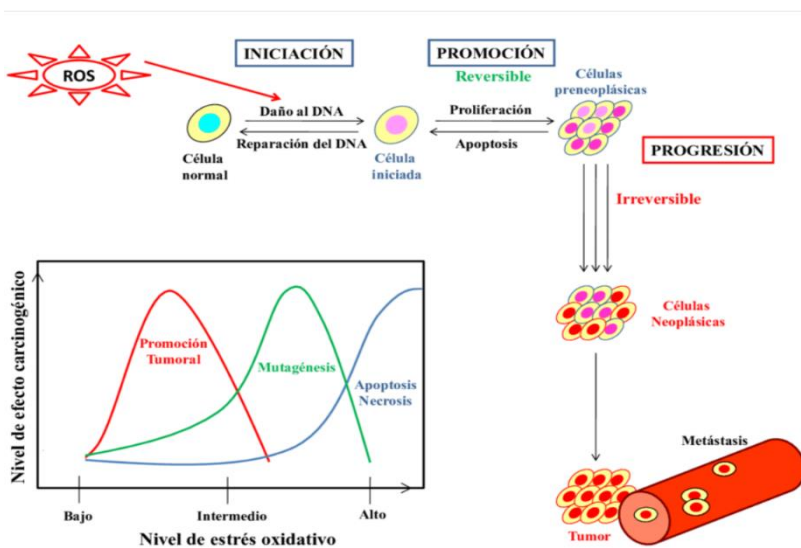
Detención del ciclo celular	(Jaramillo et al., 2016)
Inducción de la apoptosis	(Wei et al., 2018)
Ferroptosis	(Wei et al., 2018)
Autofagia	(Wang et al., 2020)
Inhibición de la angiogénesis tumoral	(Elekofehinti et al., 2021)
Inhibición de la formación de metástasis	(Elekofehinti et al., 2021)
Reversión de la resistencia a quimioterápicos	(Su et al., 2015)

### 5.3. Propiedades anticancerosas de los extractos de plantas

#### 5.3.1. Efecto antioxidante

Los productos fitoterapéuticos pueden actuar en el sistema antioxidante, donde eliminan los radicales libres, los cuales desempeñan un papel importante en la patogénesis del cáncer.

Los radicales libres, o especies reactivas de oxígeno (ROS), son compuestos químicos altamente reactivos que pueden dañar las células. Se crean cuando una molécula gana o pierde un electrón. Los radicales libres se forman naturalmente en el cuerpo y tienen una función importante en muchos procesos normales de las células. Sin embargo, en concentraciones altas, pueden ser peligrosos para el cuerpo y pueden dañar todos los componentes principales de las células, incluso el ADN, las proteínas y las membranas celulares, contribuyendo a la formación del cáncer. (Valko et al., 2007) (Figura 10)



Parece que el daño en el ADN esta predominantemente relacionado con el proceso de iniciación tumoral, y que, a un nivel alto de estrés oxidativo, las especies reactivas de oxígeno también pueden inducir la senescencia celular y la apoptosis y, por tanto, pueden funcionar como especies antitumorígenicas (Figura 10).

Figura 10: Papel de las especies reactivas de oxígeno en la iniciación tumoral y efecto carcinogénico en función del nivel de estrés oxidativo (Adaptado de Valko et al., 2006)

Al mismo tiempo, las células cancerosas generan más radicales libres que las células normales. Compuestos endógenos antioxidantes, entre ellos el glutatión y la lisozima, pueden limitar los efectos del estrés oxidativo; sin embargo, dichos sistemas pueden ser rápidamente acaparados por elevadas cantidades de radicales libres.

Un incremento en la concentración de antioxidantes permitiría reducir los daños al genoma de las células normales por estrés oxidativo y la posterior transformación maligna por mutación genética, previniendo así la aparición de tumores (Lee et al., 2015).

### 5.3.2. Efecto antiinflamatorio

La inflamación y el cáncer son dos conceptos estrechamente relacionados. Por un lado, las enfermedades inflamatorias crónicas, secundarias o no a una infección, y diversas patologías disímunes aumentan la incidencia del cáncer. Por otro lado, el microambiente tumoral es claramente inflamatorio y contribuye al desarrollo y la agresividad del tumor, incluida su invasividad y propensión a la metástasis. Los mecanismos subyacentes son complejos e implican a una multitud de actores, tanto celulares como humorales, todos los cuales representan posibles dianas terapéuticas (Pinto-Cárdenas et al., 2022). La figura 11 muestra de manera esquemática los mecanismos implicados en la proliferación tumoral en un contexto de inflamación crónica.

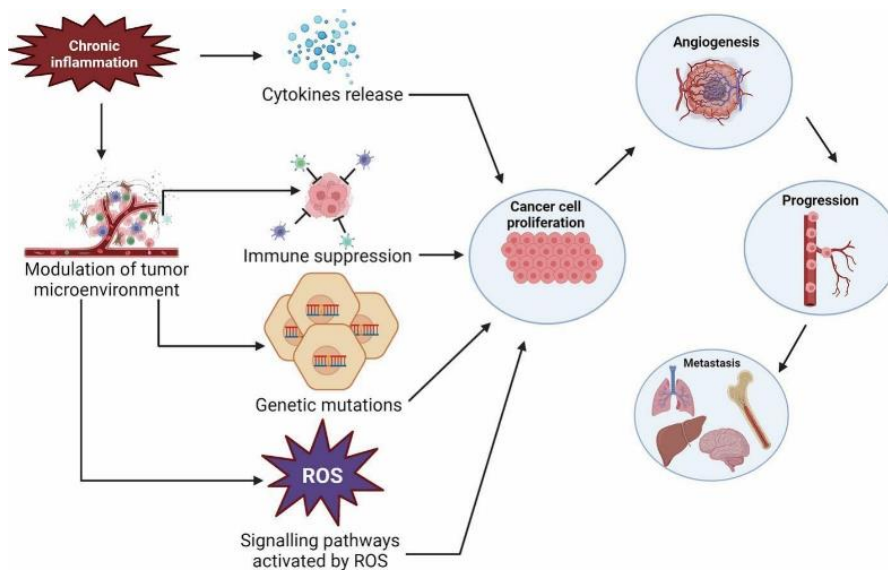


Figura 11: Papel de la inflamación crónica en la carcinogénesis (Fernandes et al., 2024)

### 5.3.3. Inducción de la apoptosis

La muerte celular en mamíferos se produce por necrosis, autofagia o apoptosis (muerte celular programada, genéticamente controlada). La apoptosis es un proceso fisiológico de eliminación celular estrechamente regulado y caracterizado por una secuencia de cambios morfológicos estereotipados: contracción celular, condensación de la cromatina y fragmentación nuclear y celular, con formación de cuerpos apoptóticos que son engullidos por las células fagocíticas próximas antes de que se pierda la integridad de la membrana.

Las aberraciones genéticas de las células tumorales inducen con frecuencia su muerte por apoptosis, pero en el proceso de malignización pueden adquirir cambios en genes y proteínas implicados en las vías apoptóticas, permitiendo a dichas células tumorales evadir la apoptosis.

Algunos extractos de plantas, entre los cuales las antocianinas, pueden inducir la apoptosis de las células cancerosas a través de la vía mitocondrial interna y la vía del receptor de muerte externo (Ying-Yu Cui et al., 2017).

Los principales efectores de la apoptosis son las caspasas. Las caspasas son una clase de proteasas de cisteína, cada una de las cuales reconoce una secuencia particular en ciertas proteínas e hidroliza el enlace peptídico del lado carboxilo de un residuo de aspartato en esa secuencia.

Actualmente se conocen 14 caspasas, de las cuales las 3, 6, 7 y 14 son caspasas efectoras de la apoptosis. La activación de las caspasas puede seguir dos rutas principales (Savitskaya & Onishchenko, 2015).

#### **5.3.3.1. Vía mitocondrial (intrínseca)**

La mayoría de los estímulos proapoptóticos están asociados a la permeabilización de la membrana mitocondrial externa.

La vía intrínseca de la apoptosis se activa desde el interior de la célula por daños en el ADN o en los microtúbulos, como los inducidos por quimioterapia y radioterapia, precisando de la intermediación de la proteína supresora de tumores p53. Implica además la interacción de proteínas anti-apoptóticas de la familia Bcl-2 y proteínas pro-apoptóticas como BAX y BAK. (Figura 12) (Catherine Sánchez, 2013)

#### **5.3.3.2. Vía de los receptores de muerte (extrínseca)**

La vía extrínseca de la apoptosis es independiente de p53 y se activa desde el exterior de la célula por ligandos agonistas de los receptores proapoptóticos (PARAs), tales como Apo2L/TRAIL o fasL que se unen respectivamente a los receptores de muerte celular DR4 y DR5 o fas, pertenecientes a la

superfamilia del Tnf. En algunas ocasiones Apo2/TRAIL puede activar además la vía intrínseca mediante Bid, una proteína de la familia Bcl-2. (Figura 12)

Apo2L/TRAIL induce selectivamente la apoptosis en las células cancerosas, pero no en las células normales, quizá debido a la sensibilización de las células tumorales a los Paras inducida por oncogenes como Myc y Ras. (R.A. Pazo Cid, 2012)

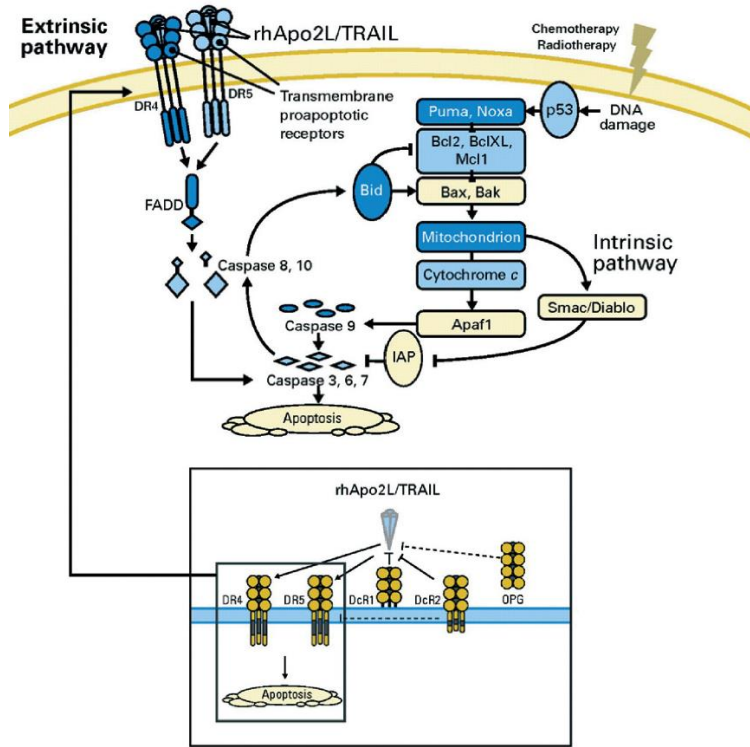


Figura 12: Representación simplificada de las vías intrínsecas y extrínsecas de la apoptosis (R.A. Pazo Cid, 2012)

### 5.3.4 Efecto anti-mutagénesis

Durante la transformación de células normales en células cancerosas, la hipermutación celular somática puede conducir a la inestabilidad del genoma y causar cáncer.

En 1914, la observación de anomalías cromosómicas en las células cancerosas fue uno de los primeros vínculos entre mutación y cáncer. El papel causal de las mutaciones somáticas en el cáncer se vio respaldado posteriormente por el descubrimiento de que muchas sustancias químicas cancerígenas también son mutagénicas. Las pruebas concluyentes procedían de estudios que demostraban que la introducción de fragmentos de ADN de células cancerosas en células normales provocaba una transformación maligna y también de la identificación de las mutaciones responsables en el ADN transformante. Estos trabajos condujeron al descubrimiento de los primeros oncogenes, cuya

mutación puede provocar una ganancia de función que impulsa la transformación en cáncer. (Shendure & Akey, 2015)

Por lo tanto, las antocianinas pueden proteger a las células de la mutación maligna inhibiendo las mutaciones puntuales, ejerciendo así sus efectos antimutagénicos en las células somáticas. (Ying-Yu Cui et al., 2017)

### **5.3.5. Inducción de la diferenciación**

La inducción de la diferenciación es un fenómeno por el que las células malignas se diferencian hacia células normales y maduras bajo el efecto de inductores de la diferenciación. Un gran número de células malignas se someten a mitosis, y estas células están poco diferenciadas (Charepalli et al., 2015). Las antocianinas pueden inducir la diferenciación terminal de las células tumorales y bloquear la tumorigénesis. (Ying-Yu Cui et al., 2017)

### **5.3.6. Inhibición de la proliferación celular**

Una característica significativa de las células cancerosas es su ciclo celular descontrolado, que conduce a una división y proliferación continuas (D. Li et al., 2015).

Las antocianinas pueden inhibir selectivamente la proliferación de las células cancerosas, pero influyen poco en la proliferación de las células normales. (Ying-Yu Cui et al., 2017)

### **5.3.7. Inhibición de la angiogénesis tumoral**

Las células malignas necesitan oxígeno y nutrientes para sobrevivir y proliferar, por lo que necesitan residir en las proximidades de los vasos sanguíneos para acceder al sistema circulatorio. La observación temprana de que los tumores de crecimiento rápido estaban muy vascularizados, mientras que los latentes no lo estaban, llevó a Judah Folkman a proponer que el inicio de la angiogénesis tumoral era necesario para la progresión tumoral. Además, Folkman aisló un factor derivado del tumor que inducía la angiogénesis y planteó la hipótesis de que la inhibición de las vías de señalización angiogénica podría bloquear la formación de nuevos vasos y provocar la latencia tumoral (Lugano et al., 2020).

Algunos principios activos de las plantas, entre otros las saponinas, son inhibidores de la angiogénesis tumoral. (Elekofehinti et al., 2021)

### **5.3.8. Inhibición de la invasión y metástasis tumorales**

El desarrollo de tumores secundarios en una parte del cuerpo alejada del cáncer primario original se denomina "metástasis", y es la causa clave del fracaso de la terapia contra el cáncer y de la mortalidad. El establecimiento de una metástasis ocurre en una serie de eventos consecutivos denominados cascada invasión-metástasis (Figura 13). A partir del tumor primario, las células comienzan la invasión local, continuando con la intravasación en vasos sanguíneos o linfáticos y tránsito a través de estas vías, la salida de las células desde estos vasos y entrada al parénquima de tejidos distantes (extravasación), concluyendo con la formación de pequeños nódulos de células cancerosas (micrometástasis) que crecen hasta desarrollar tumores macroscópicos (colonización) clínicamente detectables. (Catherine Sánchez, 2013)

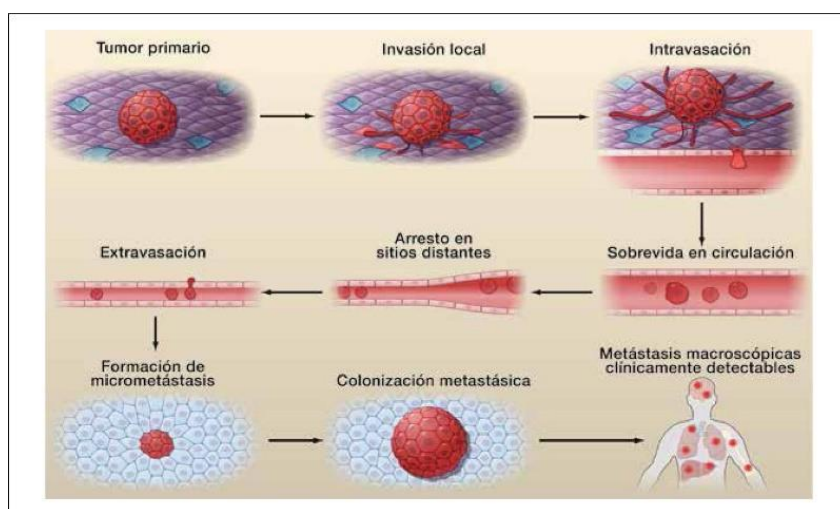


Figura 13: Representación de la cascada invasión-metástasis (Catherine Sánchez, 2013)

Los principios activos de las plantas pueden inhibir el proceso de formación de metástasis (Kuntz et al., 2017).

### 5.3.9. Reversión de la resistencia a quimioterápicos

La quimioterapia puede inhibir la proliferación o inducir la apoptosis de las células tumorales interfiriendo en la replicación del ADN de las células tumorales; sin embargo, la multirresistencia de las células tumorales a los fármacos es una causa frecuente de fracaso de la quimioterapia. Una vía clásica de resistencia a múltiples fármacos de las células tumorales está mediada por una superfamilia de proteínas transmembrana de casetes de unión a ATP (ABC). Por lo tanto, dirigirse a estas proteínas para invertir la resistencia a múltiples fármacos podría utilizarse para ayudar a la quimioterapia a tratar el cáncer. Es un mecanismo de acción usado con frecuencia por los metabolitos secundarios de las plantas para invertir la resistencia a múltiples fármacos (Ying-Yu Cui et al., 2017).

### 5.3.10. Detención del ciclo celular

Está bien establecido que una serie de mecanismos reguladores regulan el ciclo celular, entre otros la activación del supresor tumoral p53 puede provocar la detención del ciclo celular. Hoy en día, la desregulación del ciclo celular es un factor de gran importancia en la tumorigénesis y uno de los objetivos de los fármacos antitumorales (Engeland, 2018).

Las saponinas pueden actuar deteniendo el ciclo celular (Jaramillo et al., 2016).

### 5.3.11. Regulación del metabolismo

Está ampliamente reconocido que la capacidad de las células cancerosas para reprogramar el metabolismo es esencial para la progresión del tumor y el crecimiento de las metástasis. El metabolismo del cáncer presenta las características de una captación de nutrientes, un metabolismo intracelular, una expresión génica y una interacción con el microentorno desregulados (Vander Heiden & DeBerardinis, 2017).

Se ha descubierto que la nuciferina (alcaloide) puede regular el metabolismo de los lípidos y la glucosa en un modelo murino de diabetes mellitus de tipo 2 y atenuar la esteatosis hepática. Los efectos de la nuciferina pueden reducir el riesgo de incidencia del cáncer de hígado (Zhang et al., 2018).

### 5.3.12. Ataque de los lisosomas y autofagia

Los lisosomas son los orgánulos degradativos de las células de mamíferos y participan en el último paso de la vía de degradación de la autofagia. Los lisosomas pueden regular la supervivencia y la muerte celular: cada vez hay más pruebas que sugieren que la estrategia terapéutica en tumores implica dirigirse a los lisosomas o a la autofagia (Galluzzi & Green, 2019).

La combinación de inhibidores de la autofagia, tales como algunos alcaloides y saponinas, con fármacos quimioterápicos pueden aumentar la citotoxicidad, sensibilizando las células cancerosas a la quimioterapia (J. Yang et al., 2019).

Además, los extractos de plantas dirigidos a los lisosomas pueden destruir selectivamente las células tumorales según las diferencias en lisosomas no cancerosos o cancerosos (Sironi et al., 2019).

### 5.3.13. Ferroptosis

La ferroptosis es una muerte celular programada dependiente del hierro que se caracteriza por la acumulación de peróxidos lipídicos localizados en la membrana. Las células cancerosas dependen del hierro para la síntesis de ADN, un paso esencial en el ciclo celular. Sin embargo, la sobrecarga de hierro puede causar daño oxidativo en las células cancerosas a través de la reacción de Fenton (Elekofehinti et al., 2021). La ferroptosis actúa como un mecanismo innato de supresión tumoral y participa en los procesos biológicos de los tumores. Las células cancerosas mesenquimales y dediferenciadas, que suelen ser resistentes a la apoptosis y a las terapias tradicionales, son exquisitamente vulnerables a la ferroptosis, lo que subraya aún más su potencial como enfoque terapéutico para los cánceres, especialmente para los cánceres refractarios. Sin embargo, el impacto de la ferroptosis sobre el cáncer va más allá de su efecto citotóxico directo sobre las células tumorales. La inducción de la ferroptosis no sólo inhibe el cáncer, sino que también favorece su desarrollo debido a su posible impacto negativo en la inmunidad contra el cáncer. Por lo tanto, una comprensión exhaustiva del papel de la ferroptosis en el cáncer es crucial para el éxito de la traslación de la terapia de ferroptosis del laboratorio a las aplicaciones clínicas. (Zhou et al., 2024)

Los terpenos pueden actuar destruyendo las células tumorales por su papel inductor de la ferroptosis (Zhu et al., 2020).

#### 5.4. Ejemplo de una planta con acción anticancerígena: *Curcuma longa*

*Curcuma longa* está cada vez más ganando popularidad como agente anticancerígeno: es un ejemplo muy relevante de planta con potencial antitumoral. Pertenece a la familia de las *Zingiberaceae* y se presenta en forma de raíz de color amarillo anaranjado, generalmente molida hasta obtener un polvo (Figura 14).

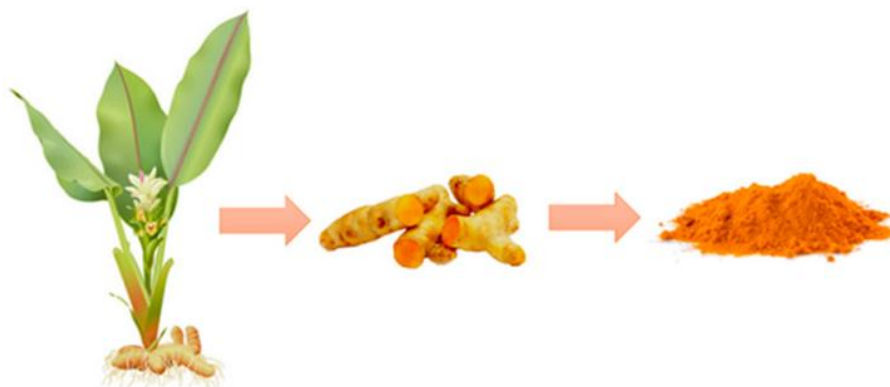


Figura 14: *Curcuma*: planta, rizoma y especia. (Kępińska-Pacelik & Biel, 2023)

Las investigaciones han demostrado que la composición química del rizoma depende de diversos factores, como las condiciones climáticas en las que crece la cúrcuma. El valor nutritivo también depende del posterior procesamiento de la materia prima.

La cúrcuma se caracteriza por un alto contenido en hidratos de carbono totales y proteínas. Es rica en aminoácidos esenciales, pero no tanto como otras especies de *Zingiberaceae*. El rizoma contiene macro y microelementos, como calcio, potasio, sodio y hierro. También están presentes algunas vitaminas.

El rizoma de la cúrcuma es una fuente de curcuminoides, que son a la vez **compuestos fenólicos** y **terpenoides**. Los curcuminoides incluyen la curcumina, la demetoxicurcumina, la bisdemetoxicurcumina y la ciclocurcumina. La curcumina es el principal curcuminoides cuantitativo y biológicamente importante que se encuentra en la cúrcuma.

Otras sustancias activas que se pueden encontrar en la planta de la cúrcuma son **alcaloides**, **saponinas**, **taninos**, ácido fítico y **flavonoides** (Kępińska-Pacelik & Biel, 2023) (Tabla 6)

Tabla 6: Composición fitoquímica del rizoma seco de cúrcuma (adaptado de Kępińska-Pacelik & Biel, 2023)

Principio activo	Cantidad (g/100g)
Alcaloides	5.29
Saponinas	1.20
Taninos	10.09
Flavonoides	7.27
Fenoles totales	13.90

La curcumina ejerce una acción antitumoral. En la carcinogénesis cutánea, por ejemplo, la aplicación tópica de curcumina dos veces por semana durante 20 semanas a ratones hembra CD-1 inhibió notablemente la formación de papilomas. El mismo resultado se obtuvo con un preparado comercial que contenía un 77% de curcumina, un 7% de demetoxicurcumina y un 3% de bisdemetoxicurcumina. En el caso del cáncer de hígado, un estudio demostró que la curcumina reducía la formación de nódulos hiperplásicos hepáticos, la hipoproteinemia y la pérdida de peso en ratas Wistar. (Grussenmeyer Victoria, 2019)

Esto puede explicarse por múltiples mecanismos de acción. En primer lugar, tiene una actividad antiinflamatoria al inhibir la inducción de la expresión de la ciclooxigenasa de tipo 2 (COX-2) y, por tanto, la formación de prostaglandina E2 (PGE2). También tiene la capacidad de neutralizar las sustancias cancerígenas, bloquear el ciclo celular e inducir la apoptosis en las células tumorales. Inhibe

el crecimiento tumoral en la fase de iniciación, pero también la proliferación de células malignas en la fase de progresión neoplásica y, por tanto, la formación de metástasis. (Kępińska-Pacelik & Biel, 2023)

## 6. Conclusión

“Los veterinarios debemos velar por la salud y el bienestar animal, por ello, ante la existencia de diferentes opciones terapéuticas, debemos plantear la más beneficiosa y menos nociva para nuestro paciente. Sin duda alguna, la fitoterapia debería estar siempre presente en nuestro protocolo terapéutico por sus múltiples beneficios, así como por sus escasos efectos secundarios”, señaló la veterinaria Rosa Tejada Rascón durante una jornada formativa en Huesca bajo el título “Fitoterapia para reforzar la salud de perros y gatos”. La fitoterapia parece ser una medicina interesante para desarrollar en las clínicas veterinarias caninas. Desde un punto de vista medioambiental y económico, tiene muchas ventajas sobre la medicina convencional. La mayoría de las plantas tienen pocos efectos secundarios, incluso cuando se utilizan a largo plazo, y actúan de forma diferente a la medicina alopática, con sinergias entre las plantas que aumentan su eficacia y reducen las dosis. Por tanto, su uso podría ser un complemento interesante a los fármacos de síntesis, para reducir su uso o evitar efectos secundarios. En el caso concreto del cáncer, muchos extractos de plantas tienen un efecto antitumoral, potencializan los efectos de la quimioterapia y mejoran la calidad de vida de los animales al reducir los síntomas del cáncer.

Pero existen varios obstáculos para el uso de los extractos de plantas en la oncología animal. La fitoterapia no se enseña en las facultades de veterinaria, por lo que se necesitan cursos de formación específicos y a menudo costosos. Existen relativamente pocos estudios clínicos bien diseñados y publicados sobre el uso de la fitoterapia en animales. La mayoría de las investigaciones se llevan a cabo en humanos o en el laboratorio con células animales, lo que no siempre se traduce en eficacia en los animales de compañía. Asimismo, los animales de compañía, como perros y gatos, presentan una gran variabilidad genética y diversas condiciones de vida, lo que complica los ensayos clínicos en comparación con los modelos más homogéneos utilizados en medicina humana. Además, los estudios disponibles no siempre son de buena calidad metodológica: el tamaño de las muestras es pequeño, faltan grupos de control, los productos utilizados no siempre están estandarizados o bien controlados, etc. Por lo tanto, es importante tener en cuenta estos factores a la hora de introducir un tratamiento a base de plantas, para garantizar que sea seguro, adecuado e informado.

## Conclusion

« Veterinarians must look after the health and welfare of animals, and therefore, given the existence of different therapeutic options, we must consider the most beneficial and least harmful for our patient. Without a doubt, phytotherapy should always be present in our therapeutic protocol due to its multiple benefits, as well as its few side effects », said veterinarian Rosa Tejada Rascón during a training day in Huesca under the title “Phytotherapy to reinforce the health of dogs and cats”. Phytotherapy seems to be an interesting medicine to develop in canine veterinary clinics. From an environmental and economical point of view, it has many advantages over conventional medicine. Most plants have few side effects, even when used long-term, and act differently from allopathic medicine, with synergies between plants increasing their efficacy and reducing doses. Their use could therefore be an interesting complement to synthetic drugs, to reduce their use or avoid side effects. In the particular case of cancer, many plant extracts have an anti-tumoural effect, allowing the effects of chemotherapy to be potentiated, but also improving the quality of life of animals by reducing the symptoms of cancer.

But there are several obstacles to the use of plant extracts in animal oncology. Phytotherapy is not taught in veterinary schools, requiring specific and often expensive training courses. There are relatively few well-designed and published clinical studies on the use of phytotherapy in animals. Most research are conducted in humans or in the laboratory with animal cells, which does not always translate into efficacy in companion animals. Also, companion animals, such as dogs and cats, have a high genetic variability and diverse living conditions, which complicates clinical trials compared to the more homogeneous models used in human medicine. Moreover, the available studies are not always of good methodological quality: sample sizes are small, control groups are missing, the products used are not always standardised or well controlled, etc. It is therefore important to take these factors into account when introducing a herbal treatment, to ensure that it is safe, appropriate and informed.

## 7. Valoración personal

Desde un punto de vista metodológico, este trabajo me enseñó a realizar una búsqueda bibliográfica rigurosa, a realizar una lectura científica y una selección de artículos cualitativos y de forma metodológica, a dominar la elaboración una bibliografía en estilo APA y su correspondiente citación en el texto.

Desde un punto de vista personal, me ha gustado mucho trabajar en este tema que es de particular interés para mí, ya que tengo como proyecto formarme en medicina interna de animales de compañía, siendo la oncología una importante subespecialidad de la medicina interna. Además, existe un interés creciente entre los propietarios de animales de compañía (y yo también me identifico con este sentimiento) por la medicina holística, que refleja una tendencia hacia una atención más natural,

preventiva e integradora y permite atender a los pacientes de forma global. En este sentido, es muy relevante para mí, como futura veterinaria, pero también como dueña de animales, integrar estos enfoques en mi práctica de la medicina veterinaria. Es un verdadero valor añadido.

Utilizaré sin duda la fitoterapia en cuanto me incorpore al mundo profesional, pero ante la falta de estudios clínicos en animales de compañía y su buen diseño, la utilizaré inicialmente como método preventivo y de apoyo a otros tratamientos convencionales. No obstante, estaré muy atenta a los avances científicos sobre el tema para poder integrar extractos de plantas de la forma más adecuada posible en mi práctica.

## 8. BIBLIOGRAFIA

- Abdellah, S. A., Berlin, A., Blondeau, C., Guinobert, I., Guilbot, A., Beck, M., & Duforez, F. (2020). A combination of *Eschscholtzia californica* Cham. and *Valeriana officinalis* L. extracts for adjustment insomnia: A prospective observational study. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, *10*(2), 116–123. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2019.02.003>
- Aizpurua-Olaizola, O., Navarro, P., Vallejo, A., Olivares, M., Etxebarria, N., & Usobiaga, A. (2016). Microencapsulation and storage stability of polyphenols from *Vitis vinifera* grape wastes. *Food Chemistry*, *190*, 614–621. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.05.117>
- Alwash, B. M. J. (2018). Triterpenoid Saponins Investigation and Pharmacological (Cytotoxic and Antioxidant) Properties of *Bacopa monnieri* L. Cultivated in Iraq. *Baghdad Science Journal*, *15*(2), 0123. <https://doi.org/10.21123/bsj.2018.15.2.0123>
- Amiri, M. S., Mohammadzadeh, V., Yazdi, M. E. T., Barani, M., Rahdar, A., & Kyzas, G. Z. (2021). Plant-Based Gums and Mucilages Applications in Pharmacology and Nanomedicine: A Review. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *26*(6). <https://doi.org/10.3390/molecules26061770>
- An, K., Zhang, Y., Liu, Y., Yan, S., Hou, Z., Cao, M., Liu, G., Dong, C., Gao, J., & Liu, G. (2020). Neferine induces apoptosis by modulating the ROS-mediated JNK pathway in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncology Reports*, *44*(3), 1116–1126. <https://doi.org/10.3892/or.2020.7675>
- An, W., Huang, Y., Chen, S., Teng, T., Shi, Y., Sun, Z., & Xu, Y. (2021). Mechanisms of *Rhizoma Coptidis* against type 2 diabetes mellitus explored by network pharmacology combined with molecular docking and experimental validation. *Scientific Reports*, *11*(1), 20849. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00293-8>
- Arora, R. D., & Menezes, R. G. (2024). *Vinca Alkaloid Toxicity*.
- Awosika, A. O., Below, J., & M Das, J. (2024). *Vincristine*.
- Bártíková, H., Podlipná, R., & Skálová, L. (2016). Veterinary drugs in the environment and their toxicity to plants. *Chemosphere*, *144*, 2290–2301. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.10.137>
- Batool, S., Javed, M. R., Aslam, S., Noor, F., Javed, H. M. F., Seemab, R., Rehman, A., Aslam, M. F., Paray, B. A., & Gulnaz, A. (2022). Network Pharmacology and Bioinformatics Approach Reveals the Multi-Target Pharmacological Mechanism of *Fumaria indica* in the Treatment of Liver Cancer. *Pharmaceuticals*, *15*(6), 654. <https://doi.org/10.3390/ph15060654>

- Caneschi, A., Bardhi, A., Barbarossa, A., & Zaghini, A. (2023). The Use of Antibiotics and Antimicrobial Resistance in Veterinary Medicine, a Complex Phenomenon: A Narrative Review. *Antibiotics*, *12*(3), 487. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12030487>
- Catherine Sánchez, N. (2013). Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer. *Revista Médica Clínica Las Condes*, *24*(4), 553–562. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(13\)70659-X](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(13)70659-X)
- Charepalli, V., Reddivari, L., Radhakrishnan, S., Vadde, R., Agarwal, R., & Vanamala, J. K. P. (2015). Anthocyanin-containing purple-fleshed potatoes suppress colon tumorigenesis via elimination of colon cancer stem cells. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, *26*(12), 1641–1649. <https://doi.org/10.1016/J.JNUTBIO.2015.08.005>
- Chen, M., Ye, K., Zhang, B., Xin, Q., Li, P., Kong, A.-N., Wen, X., & Yang, J. (2019). Paris Saponin II inhibits colorectal carcinogenesis by regulating mitochondrial fission and NF- $\kappa$ B pathway. *Pharmacological Research*, *139*, 273–285. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.11.029>
- Dasari, S., Bakthavachalam, V., Chinnapaka, S., Venkatesan, R., Samy, A. L. P. A., & Munirathinam, G. (2020a). Neferine, an alkaloid from lotus seed embryo targets HeLa and SiHa cervical cancer cells via pro-oxidant anticancer mechanism. *Phytotherapy Research*, *34*(9), 2366–2384. <https://doi.org/10.1002/ptr.6687>
- Dessouroux, A., Seyrig, C., & Leclerc, C. (2011). Point sur la qualité des extraits fluides glycéринés de plantes fraîches standardisés (EPS) et leur intérêt pharmacologique. *Phytothérapie*, *9*(4), 249–254. <https://doi.org/10.1007/s10298-011-0649-y>
- Devanesan, S., Ponmurugan, K., S. AlSalhi, M., & Al- Dhabi, N. A. (2020). <p>Cytotoxic and Antimicrobial Efficacy of Silver Nanoparticles Synthesized Using a Traditional Phytoproduct, Asafoetida Gum</p>. *International Journal of Nanomedicine*, *Volume 15*, 4351–4362. <https://doi.org/10.2147/IJN.S258319>
- Dhyani, P., Quispe, C., Sharma, E., Bahukhandi, A., Sati, P., Attri, D. C., Szopa, A., Sharifi-Rad, J., Docea, A. O., Mardare, I., Calina, D., & Cho, W. C. (2022). Anticancer potential of alkaloids: a key emphasis to colchicine, vinblastine, vincristine, vindesine, vinorelbine and vincamine. *Cancer Cell International*, *22*(1), 206. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02624-9>
- Diplock, A. T., Charuleux, J.-L., Crozier-Willi, G., Kok, F. J., Rice-Evans, C., Roberfroid, M., Stahl, W., & Viña-Ribes, J. (1998). Functional food science and defence against reactive oxidative species. *British Journal of Nutrition*, *80*(S1), S77–S112. <https://doi.org/10.1079/bjn19980106>
- El-Baba, C., Baassiri, A., Kiriako, G., Dia, B., Fadlallah, S., Moodad, S., & Darwiche, N. (2021). Terpenoids' anti-cancer effects: focus on autophagy. *Apoptosis*, *26*(9–10), 491–511. <https://doi.org/10.1007/s10495-021-01684-y>
- Elekofehinti, O. O., Iwaloye, O., Olawale, F., & Ariyo, E. O. (2021). Saponins in Cancer Treatment: Current Progress and Future Prospects. *Pathophysiology*, *28*(2), 250–272. <https://doi.org/10.3390/pathophysiology28020017>
- Engeland, K. (2018). Cell cycle arrest through indirect transcriptional repression by p53: I have a DREAM. *Cell Death & Differentiation*, *25*(1), 114–132. <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.172>
- Esposito, D., Chen, A., Grace, M. H., Komarnytsky, S., & Lila, M. A. (2014). Inhibitory effects of wild blueberry anthocyanins and other flavonoids on biomarkers of acute and chronic inflammation

- in vitro. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62(29), 7022–7028.  
<https://doi.org/10.1021/jf4051599>
- Esselen, M., Boettler, U., Teller, N., Bächler, S., Hutter, M., Rüfer, C. E., Skrbek, S., & Marko, D. (2011). Anthocyanin-Rich Blackberry Extract Suppresses the DNA-Damaging Properties of Topoisomerase I and II Poisons in Colon Carcinoma Cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(13), 6966–6973. <https://doi.org/10.1021/jf200379c>
- Fimognari, C., Berti, F., Nüsse, M., Cantelli-Forti, G., & Hrelia, P. (2004). Induction of apoptosis in two human leukemia cell lines as well as differentiation in human promyelocytic cells by cyanidin-3-O- $\beta$ -glucopyranoside. *Biochemical Pharmacology*, 67(11), 2047–2056.  
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2004.02.021>
- Galluzzi, L., & Green, D. R. (2019). Autophagy-Independent Functions of the Autophagy Machinery. *Cell*, 177(7), 1682–1699. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.05.026>
- Gao, M., Cheung, K. L., Lau, I. P., Yu, W. S., Fung, K. P., Yu, B., Loo, J. F., & Kong, S. K. (2012). Polyphyllin D induces apoptosis in human erythrocytes through Ca<sup>2+</sup> rise and membrane permeabilization. *Archives of Toxicology*, 86(5), 741–752. <https://doi.org/10.1007/s00204-012-0808-4>
- González Mera, I. F., González Falconí, D. E., & Morera Córdova, V. (2019). Secondary metabolites in plants: main classes, phytochemical analysis and pharmacological activities. *Bionatura*, 4(4), 1000–1009. <https://doi.org/10.21931/RB/2019.04.04.11>
- GRUSSENMEYER Victoria. (n.d.). *PHYTOTHERAPIE EN CLINIQUE VETERINAIRE CANINE : QUELQUES CLES POUR COMMENCER*.
- Jaramillo, S., Muriana, F. J. G., Guillen, R., Jimenez-Araujo, A., Rodriguez-Arcos, R., & Lopez, S. (2016). Saponins from edible spears of wild asparagus inhibit AKT, p70S6K, and ERK signalling, and induce apoptosis through G0/G1 cell cycle arrest in human colon cancer HCT-116 cells. *Journal of Functional Foods*, 26, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2016.07.007>
- Kadioglu, O., Law, B. Y. K., Mok, S. W. F., Xu, S. W., Efferth, T., & Wong, V. K. W. (2017). Mode of action analyses of neferine, a bisbenzylisoquinoline alkaloid of lotus (*Nelumbo nucifera*) against multidrug-resistant tumor cells. *Frontiers in Pharmacology*, 8(MAY).  
<https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00238>
- Kamran, S., Sinniah, A., Abdulghani, M. A. M., & Alshawsh, M. A. (2022). Therapeutic Potential of Certain Terpenoids as Anticancer Agents: A Scoping Review. In *Cancers* (Vol. 14, Issue 5). MDPI.  
<https://doi.org/10.3390/cancers14051100>
- Kang, Y. F., Liu, C. M., Kao, C. L., & Chen, C. Y. (2014). Antioxidant and anticancer constituents from the leaves of *liriodendron tulipifera*. *Molecules*, 19(4), 4235–4245.  
<https://doi.org/10.3390/molecules19044234>
- Kępińska-Pacelik, J., & Biel, W. (2023). Turmeric and Curcumin—Health-Promoting Properties in Humans versus Dogs. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(19), 14561.  
<https://doi.org/10.3390/ijms241914561>
- Keshani-Dokht, S., Emam-Djomeh, Z., Yarmand, M.-S., & Fathi, M. (2018). Extraction, chemical composition, rheological behavior, antioxidant activity and functional properties of *Cordia myxa* mucilage. *International Journal of Biological Macromolecules*, 118, 485–493.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.06.069>

- Klingemann, H. (2018). Immunotherapy for Dogs: Running Behind Humans. *Frontiers in Immunology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00133>
- Kuntz, S., Kunz, C., & Rudloff, S. (2017). Inhibition of pancreatic cancer cell migration by plasma anthocyanins isolated from healthy volunteers receiving an anthocyanin-rich berry juice. *European Journal of Nutrition*, 56(1), 203–214. <https://doi.org/10.1007/s00394-015-1070-3>
- Larsen, A. K., Escargueil, A. E., & Skladanowski, A. (2000). Resistance mechanisms associated with altered intracellular distribution of anticancer agents. In *Pharmacology & Therapeutics* (Vol. 85).
- Lee, S. G., Vance, T. M., Nam, T. G., Kim, D. O., Koo, S. I., & Chun, O. K. (2015). Contribution of Anthocyanin Composition to Total Antioxidant Capacity of Berries. *Plant Foods for Human Nutrition*, 70(4), 427–432. <https://doi.org/10.1007/s11130-015-0514-5>
- Li, D., Zhang, Y., Liu, Y., Sun, R., & Xia, M. (2015). Purified anthocyanin supplementation reduces dyslipidemia, enhances antioxidant capacity, and prevents insulin resistance in diabetic patients. *Journal of Nutrition*, 145(4), 742–748. <https://doi.org/10.3945/jn.114.205674>
- Li, W., Qiu, Y., Hao, J., Zhao, C., Deng, X., & Shu, G. (2018a). Dauricine upregulates the chemosensitivity of hepatocellular carcinoma cells: Role of repressing glycolysis via miR-199a:HK2/PKM2 modulation. *Food and Chemical Toxicology*, 121, 156–165. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.08.030>
- Liu, C. M., Kao, C. L., Wu, H. M., Li, W. J., Huang, C. T., Li, H. T., & Chen, C. Y. (2014). Antioxidant and anticancer aporphine alkaloids from the leaves of *Nelumbo nucifera* Gaertn. cv. *Rosa-plena*. *Molecules*, 19(11), 17829–17838. <https://doi.org/10.3390/molecules191117829>
- Lugano, R., Ramachandran, M., & Dimberg, A. (2020). Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 77(9), 1745–1770. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03351-7>
- Pang, L. Y., & Argyle, D. J. (2016). Veterinary oncology: Biology, big data and precision medicine. *The Veterinary Journal*, 213, 38–45. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.03.009>
- Parzhanova, A., Yanakieva, V., Vasileva, I., Momchilova, M., Dimitrov, D., Ivanova, P., & Tumbarski, Y. (2023). Physicochemical, Antioxidant, and Antimicrobial Properties of Three Medicinal Plants from the Western Part of the Rhodope Mountains, Bulgaria. *Life*, 13(12), 2237. <https://doi.org/10.3390/life13122237>
- Piët, J. D., Teeuwisse, P. J. I., & Sigaloff, K. C. E. (2024). [Reducing the environmental impact of medication; the role of the prescriber]. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, 168.
- Pinto-Cárdenas, J. C., Romero-Romero, L. P., & Martínez-Racine, I. (2022). La inflamación y su relación con el cáncer. *Tequío*, 5(13), 5–15. <https://doi.org/10.53331/teq.v5i13.5504>
- Romero, B., Susperregui, J., Sahagún, A. M., Díez, M. J., Fernández, N., García, J. J., López, C., Sierra, M., & Díez, R. (2022). Use of medicinal plants by veterinary practitioners in Spain: A cross-sectional survey. *Frontiers in Veterinary Science*, 9. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.1060738>
- Savitskaya, M. A., & Onishchenko, G. E. (2015). Mechanisms of apoptosis. *Biochemistry (Moscow)*, 80(11), 1393–1405. <https://doi.org/10.1134/S0006297915110012>

- Schiffman, J. D., & Breen, M. (2015). Comparative oncology: what dogs and other species can teach us about humans with cancer. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 370(1673), 20140231. <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0231>
- Schmidt, T. J. (2023). Arnica montana L.: Doesn't Origin Matter? *Plants*, 12(20), 3532. <https://doi.org/10.3390/plants12203532>
- Seeram, N. P., Adams, L. S., Hardy, M. L., & Heber, D. (2004). Total Cranberry Extract versus Its Phytochemical Constituents: Antiproliferative and Synergistic Effects against Human Tumor Cell Lines. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(9), 2512–2517. <https://doi.org/10.1021/jf0352778>
- Shaevitz, M. H., Tullius, J. A., Callahan, R. T., Fulkerson, C. M., & Spitznagel, M. B. (2020). Early caregiver burden in owners of pets with suspected cancer: Owner psychosocial outcomes, communication behavior, and treatment factors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(6), 2636–2644. <https://doi.org/10.1111/jvim.15905>
- Shendure, J., & Akey, J. M. (2015). The origins, determinants, and consequences of human mutations. In *Science* (Vol. 349, Issue 6255, pp. 1478–1483). American Association for the Advancement of Science. <https://doi.org/10.1126/science.aaa9119>
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2020). Cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 70(1), 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
- Sironi, J., Aranda, E., Nordstrøm, L. U., & Schwartz, E. L. (2019). Lysosome Membrane Permeabilization and Disruption of the Molecular Target of Rapamycin (mTOR)-Lysosome Interaction Are Associated with the Inhibition of Lung Cancer Cell Proliferation by a Chloroquinoline Analog. *Molecular Pharmacology*, 95(1), 127–138. <https://doi.org/10.1124/mol.118.113118>
- Soria, N. (2018). Medicinal Plants and their application in Public Health. *Revista de Salud Publica Del Paraguay*, 8(1), 7–8. <https://doi.org/10.18004/rspp.2018.junio.7-8>
- Stini, E., Tsimogiannis, D., & Oreopoulou, V. (2024). The Valorisation of Melissa officinalis Distillation By-Products for the Production of Polyphenol-Rich Formulations. *Molecules*, 29(2), 377. <https://doi.org/10.3390/molecules29020377>
- Su, S., Cheng, X., & Wink, M. (2015). Natural lignans from *Arctium lappa* modulate P-glycoprotein efflux function in multidrug resistant cancer cells. *Phytomedicine*, 22(2), 301–307. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2014.12.009>
- Tang, X. D., Zhou, X., & Zhou, K. Y. (2009). Dauricine inhibits insulin-like growth factor-I-induced hypoxia inducible factor 1 $\alpha$  protein accumulation and vascular endothelial growth factor expression in human breast cancer cells. *Acta Pharmacologica Sinica*, 30(5), 605–616. <https://doi.org/10.1038/aps.2009.8>
- Teller, N., Thiele, W., Boettler, U., Sleeman, J., & Marko, D. (2009). Delphinidin inhibits a broad spectrum of receptor tyrosine kinases of the ErbB and VEGFR family. *Molecular Nutrition & Food Research*, 53(9), 1075–1083. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200800524>
- Tosif, M. M., Najda, A., Bains, A., Kaushik, R., Dhull, S. B., Chawla, P., & Walasek-Janusz, M. (2021). A Comprehensive Review on Plant-Derived Mucilage: Characterization, Functional Properties,

- Applications, and Its Utilization for Nanocarrier Fabrication. *Polymers*, 13(7).  
<https://doi.org/10.3390/polym13071066>
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T. D., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. In *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* (Vol. 39, Issue 1, pp. 44–84).  
<https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>
- Vander Heiden, M. G., & DeBerardinis, R. J. (2017). Understanding the Intersections between Metabolism and Cancer Biology. *Cell*, 168(4), 657–669.  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.039>
- Wang, Y., Xia, C., Chen, L., Chen, Y. C., & Tu, Y. (2020). Saponins Extracted from Tea (*Camellia Sinensis*) Flowers Induces Autophagy in Ovarian Cancer Cells. *Molecules*, 25(22), 5254.  
<https://doi.org/10.3390/molecules25225254>
- Wei, G., Sun, J., Hou, Z., Luan, W., Wang, S., Cui, S., Cheng, M., & Liu, Y. (2018). Novel antitumor compound optimized from natural saponin Albiziabioside A induced caspase-dependent apoptosis and ferroptosis as a p53 activator through the mitochondrial pathway. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 157, 759–772. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.08.036>
- Xie, J., Chen, M.-H., Ying, C.-P., & Chen, M.-Y. (2020). Neferine induces p38 MAPK/JNK1/2 activation to modulate melanoma proliferation, apoptosis, and oxidative stress. *Annals of Translational Medicine*, 8(24), 1643–1643. <https://doi.org/10.21037/atm-20-7201>
- Yang, J. H., Yu, K., Si, X. K., Li, S., Cao, Y. J., Li, W., & Zhang, J. X. (2019). Liensinine inhibited gastric cancer cell growth through ROS generation and the PI3K/AKT pathway. *Journal of Cancer*, 10(25), 6431–6438. <https://doi.org/10.7150/jca.32691>
- Ying-Yu Cui, C., Lin, B.-W., Gong, C.-C., Song, H.-F., & Cui, Y.-Y. (2017). Effects of anthocyanins on the prevention and treatment of cancer LINKED ARTICLES. *British Journal of Pharmacology*, 174, 1226. <https://doi.org/10.1111/bph.v174.11/issuetoc>
- Zhang, C., Deng, J., Liu, D., Tuo, X., Xiao, L., Lai, B., Yao, Q., Liu, J., Yang, H., & Wang, N. (2018a). Nuciferine ameliorates hepatic steatosis in high-fat diet/streptozocin-induced diabetic mice through a PPAR $\alpha$ /PPAR $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$  pathway. *British Journal of Pharmacology*, 175(22), 4218–4228. <https://doi.org/10.1111/bph.14482>
- Zhang, J., Wider, B., Shang, H., Li, X., & Ernst, E. (2012). Quality of herbal medicines: Challenges and solutions. *Complementary Therapies in Medicine*, 20(1–2), 100–106.  
<https://doi.org/10.1016/j.ctim.2011.09.004>
- Zhao, X., Feng, X., Peng, D., Liu, W., Sun, P., Li, G., Gu, L., & Song, J. Le. (2016). Anticancer activities of alkaloids extracted from the Ba lotus seed in human nasopharyngeal carcinoma CNE-1 cells. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 12(5), 3113–3120.  
<https://doi.org/10.3892/etm.2016.3727>
- Zhou, Q., Meng, Y., Li, D., Yao, L., Le, J., Liu, Y., Sun, Y., Zeng, F., Chen, X., & Deng, G. (2024). Ferroptosis in cancer: From molecular mechanisms to therapeutic strategies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(1), 55. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01769-5>

Zhu, S., Yu, Q., Huo, C., Li, Y., He, L., Ran, B., Chen, J., Li, Y., & Liu, W. (2020). Ferroptosis: A Novel Mechanism of Artemisinin and its Derivatives in Cancer Therapy. *Current Medicinal Chemistry*, 28(2), 329–345. <https://doi.org/10.2174/0929867327666200121124404>

Zuercher, B. (2022). Impact des médicaments sur l'environnement. *Revue Médicale Suisse*, 18(790–2), 1471–1473. <https://doi.org/10.53738/REVMED.2022.18.790-2.1471>