



Farmacoterapia del cáncer de ovario epitelial. Posibles interacciones entre carboplatino y suplementos alimenticios



Adrián Rodríguez Barrera

Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA
TRABAJO FIN DE GRADO
GRADO EN FARMACIA

FARMACOTERAPIA DEL CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL. POSIBLES INTERACCIONES ENTRE CARBOPLATINO Y SUPLEMENTOS ALIMENTICIOS

ADRIÁN RODRÍGUEZ BARRERA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

TUTOR: MIGUELLÓPEZ LÁZARO

REVISIÓN BIBLOGRÁFICA

Sevilla, junio de 2020

ABREVIATURAS

- AUC**: area under the curve (área bajo la curva)
- BRCA**: breast cancer (cáncer de mama). Gen cuyas mutaciones están implicadas en el desarrollo del cáncer de mama.
- CO**: cáncer de ovario.
- DLP**: doxorubicina liposomal pegilada.
- EO**: estrés oxidativo.
- FIGO**: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.
- GFR**: glomerular filtration rate (tasa de filtración glomerular).
- MC**: medicinas complementarias.
- NCCN**: National Comprehensive Cancer Network.
- PARP**: poliADP-ribosa polimerasa. Enzima implicada en procesos de reparación del ADN.
- PTEN**: fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa. Enzima supresora de tumores cuyas mutaciones están presentes en muchos tipos de cáncer y otras patologías.
- ROS**: especies reactivas de oxígeno.

RESUMEN

El cáncer de ovario es el quinto tipo de cáncer que afecta con más frecuencia a las mujeres, siendo el más letal dentro de los cánceres ginecológicos. Esta enfermedad se diagnostica en estadios avanzados ya que no existe una forma de diagnóstico precoz. El tipo celular más frecuente de cáncer de ovario es el epitelial, correspondiendo en torno al 90% del total. El primer objetivo de este trabajo consistirá en realizar una actualización de la farmacoterapia utilizada en el cáncer de ovario epitelial. La quimioterapia resulta ser la forma de tratamiento más utilizada, siendo las combinaciones entre derivados de platino y taxanos las más habituales. Sin embargo, existen otras alternativas que van adquiriendo importancia como son las terapias dirigidas con bevacizumab o inhibidores de poliADP-ribosa polimerasa (PARP). Son muchos los pacientes que tras un diagnóstico de cáncer deciden comenzar un tratamiento complementario a base de suplementos alimenticios o que ya lo tomaban antes de tal situación. Este consumo en la mayoría de los casos no es consultado al oncólogo ya que esta práctica es considerada como algo inofensivo. Sin embargo, pueden existir riesgos potenciales al llevar a cabo la toma de medicinas complementarias en combinación con la terapia convencional, debido a que esta acción podría comprometer el éxito de la terapia. Además, la falta de información disponible conlleva a que los facultativos no tengan capacidad de dar una respuesta taxativa para contraindicar o mantener su uso. El segundo objetivo de este trabajo consistirá en realizar una revisión bibliográfica de las posibles interacciones entre el carboplatino, el fármaco más utilizado en quimioterapia para el cáncer de ovario epitelial, y los suplementos alimenticios más usados como medicina complementaria por los pacientes oncológicos.

Palabras clave: cáncer de ovario, quimioterapia, carboplatino, medicina complementaria

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	7
1.1. Generalidades del cáncer	7
1.2. Cáncer de ovario	9
1.2.1. Concepto y fisiopatología	9
1.2.2. Etiología	10
1.2.3. Manifestaciones clínicas	11
1.2.4. Epidemiología	11
1.2.5. Estadificación	13
1.2.6. Generalidades del tratamiento	14
1.3. El uso de suplementos alimenticios en pacientes oncológicos	15
1.3.1. Concepto de medicina complementaria	15
1.3.2. Uso de medicinas complementarias en el paciente oncológico	15
1.3.3. Perfil del paciente oncológico que usa medicinas complementarias	16
1.3.4. Objetivo de uso de medicinas complementarias por el paciente oncológico.....	16
1.3.5. Problemática del uso de medicinas complementarias en cáncer	17
1.3.6. Antioxidantes y cáncer	17
1.3.7. El uso de medicinas complementarias en cáncer de ovario.....	18
2. OBJETIVOS	18
3. METODOLOGÍA	18
4. RESULTADOS	19
4.1. Quimioterapia.....	19
4.2. Terapia dirigida	21
4.3. Regímenes y dosificación más usados en cáncer de ovario	22
4.4. Radioterapia	23
4.5. Revisión bibliográfica de interacciones entre suplementos usados como MC y carboplatino y/o cisplatino.....	23
5. DISCUSIÓN	27
6. CONCLUSIONES	28
7. BIBLIOGRAFÍA	30

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Generalidades del cáncer

Considerar el cáncer como una única enfermedad es un error: esta palabra reúne como término a más de 200 enfermedades (Asociación Española Contra el Cáncer, 2018a). De forma general podemos considerar el cáncer como un proceso de transformación de células funcionales y comunes en células tumorales. Esta conversión ocurre en varias fases, pasando de ser una lesión precancerosa a una agrupación de células malignas (Organización Mundial de la Salud, 2018).

Para que se produzca tal fenómeno es necesario que se ejecuten diversos cambios en la maquinaria genética de las células (Instituto Nacional del Cáncer, 2015a). Y no solo un cambio, sino una acumulación mutacional sobre diversos “genes driver” (Vogelstein y Kinzler, 2015). Estos cambios también tienden a afectar a tres tipos de genes: genes reparadores del ADN, proto-oncogenes y genes supresores de tumores. La incapacidad para poder reparar el ADN dañado, para la eliminación de las células tumorales y la activación de genes que favorecen al crecimiento sin control, forman la tormenta perfecta para generar un cáncer (Instituto Nacional del Cáncer, 2015a). Sin embargo, hay datos suficientes para tener en cuenta que la acumulación de divisiones celulares en las células madre es también crucial. De hecho, aquellos tejidos con mayor capacidad de renovación son los que más incidencia de cáncer presentan (López-Lázaro, 2018).

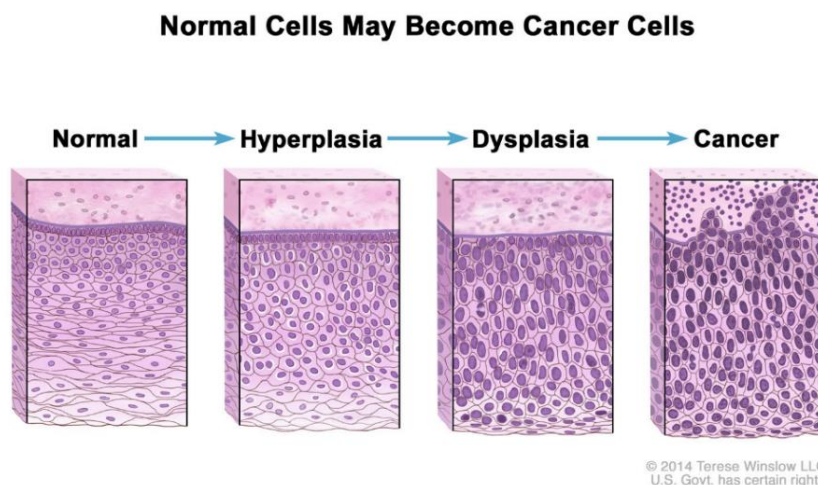
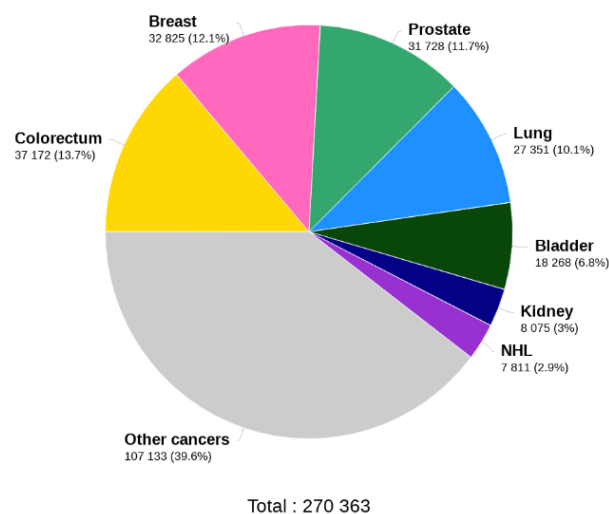


Figura 1: Etapas por las que se produce la formación del cáncer (Terese Winslow LLC, 2014).

Esos cambios de la maquinaria genética suelen estar provocados por carcinógenos, que son sustancias de origen químico, físico o biológico. Por ejemplo, se ha relacionado un aumento del riesgo de sufrir cáncer de pulmón y mesotelioma con la exposición al amianto, un mineral presente en la naturaleza y utilizado antaño para fabricar productos resistentes a altas temperaturas (Instituto Nacional del Cáncer, 2015b). No obstante, el envejecimiento es un factor muy importante para el desarrollo de esta enfermedad (Organización Mundial de la Salud, 2018), ya que las células madre de los tejidos terminan acumulando numerosas divisiones celulares (López-Lázaro, 2018). Es por ello que la mayoría de los cánceres tienen una mayor incidencia sobre la población anciana (Organización Mundial de la Salud, 2018).

Según el informe “Las cifras del cáncer en España 2020” generado por la Sociedad Española de Oncología Médica que recoge datos de GLOBOCAN y otras bases de datos y publicado en 2020, la cifra de cánceres diagnosticados en España en 2020 será similar a la de 2019: 277.294 casos respecto a los 277.234 casos de 2019. También marca que esta enfermedad sigue siendo una de las principales causas de morbi-mortalidad en el mundo siendo, en 2018, los tumores de pulmón, mama, colon y recto, próstata y estómago los más diagnosticados. Respecto a los tumores causantes de la mayor mortalidad en orden de mayor a menor fueron de pulmón, colorrectal, de estómago y de hígado.

Estimated number of new cases in 2018, Spain, all cancers, both sexes, all ages



Data source: Globocan 2018
Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr>)

International Agency for Research on Cancer
World Health Organization

Figura 2: Estimación del número de nuevos casos de cáncer en 2018 en España (Figura tomada de la web Cancer Today, de la IARC, Organización Mundial de la Salud)

1.2. Cáncer de ovario

1.2.1. Concepto y fisiopatología

El concepto de cáncer de ovario (CO) engloba a un conjunto diferenciado de tumores malignos con origen en las células germinativas, tejido estromal o del epitelio de la superficie ovárica (Instituto Nacional del Cáncer, 2019).

Existen tres tipos de células en los ovarios y, por tanto, tres tipos celulares en los que se pueden acumular estos errores, generándose tumores: (American Cancer Society, 2018d)

- Células epiteliales: recubren la superficie externa del ovario. La mayoría de los tumores de ovario son generados en estas células, en torno al 85-90%. Dentro de este tipo, el más común es el de células serosas y alto grado, ya que las células presentan un aspecto más agresivo y con menos diferenciación (Chang et al., 2018; Campo, 2020).
- Células germinales: son las células que dan lugar a los gametos femeninos.
- Células del estroma: son células del tejido estructural en las que se producen las hormonas sexuales femeninas, como el estrógeno y la progesterona.

Los tumores procedentes de estos dos últimos tipos celulares, apenas representan un 10% o menos de los tumores malignos de ovario (Instituto Nacional del Cáncer, 2019).

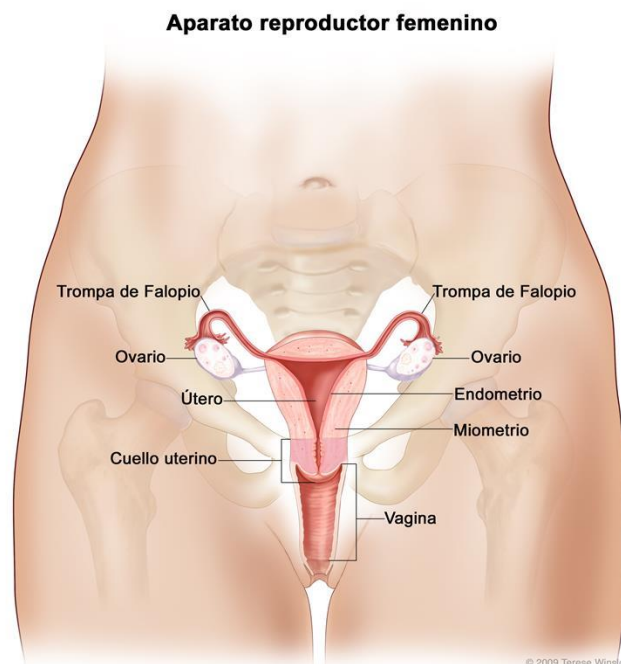


Figura 3: Anatomía del aparato reproductor femenino (Instituto Nacional del Cáncer, 2020a)

1.2.2. Etiología

No se conoce la causa actual del CO. Hace unos años, se pensaba que el CO solo se generaba a nivel de los ovarios; hoy en día, se sospecha que puede originarse incluso en las células del extremo más distal de las trompas de Falopio (Campo, 2020). Hablamos de la existencia de factores de riesgo, que están relacionados con la mayor probabilidad de desarrollar una enfermedad como es el cáncer. Dentro de estos factores que aumentan la probabilidad de sufrir CO se encuentran (American Cancer Society, 2018a):

- La edad: el CO es un cáncer poco común en mujeres menores de 40 años, ya que la mayoría de ellos se generan una vez entrada la menopausia.
- Tener sobrepeso u obesidad: no está muy evidenciado pero la obesidad podría aumentar el riesgo de padecer CO sin tener que padecer necesariamente la forma más agresiva. Esta situación metabólica puede conllevar a una afectación de la supervivencia general de una mujer con CO.
- Maternidad tardía o ausencia de maternidad: presentar un embarazo completo a los 35 años o más o nunca haberlo tenido son dos factores que aumentan este riesgo.
- Haber usado una terapia de reemplazamiento hormonal: las mujeres que usan terapia hormonal únicamente con estrógenos (sin combinar con progesterona) tras la menopausia, pueden padecer con mayor probabilidad CO.
- Antecedentes familiares: cuantas más mujeres relacionadas familiarmente hayan padecido CO, mayor probabilidad hay de que otra mujer de la familia lo sufra. En muchas ocasiones, otros tipos de cánceres que hayan padecido familiares directos pueden aumentar el riesgo de sufrir CO, como el colorrectal y el de mama. Esto es debido a la relación que tienen todos ellos a nivel genético. Por ejemplo, mutaciones hereditarias en los genes BRCA1 y BRCA2 (Breast Cancer) está relacionado con mayor riesgo de presentar cáncer de mama, de ovario y páncreas o de próstata. También mutaciones en el gen de PTEN (fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa) aumentan el riesgo de padecer cáncer de tiroides, cáncer de mama, de ovario, de endometrio y otras enfermedades. Estas mutaciones suponen en torno a un 5-10% de los casos de CO (Asociación Española Contra el Cáncer, 2018b).

1.2.3. Manifestaciones clínicas

La mujer con CO suele presentar síntomas inespecíficos, que se pueden confundir con problemas digestivos menores o con endometriosis u ovarios poliquísticos. Entre los síntomas pueden aparecer (Asociación Española Contra el Cáncer, 2020; American Cancer Society, 2018b):

- Distensión abdominal
- Molestias pélvicas o abdominales que perduran en el tiempo
- Problemas para ingerir alimentos o sensación de saciedad precoz

Otros síntomas que se refieren al CO de forma menos frecuente son:

- Aumento de la urgencia urinaria
- Cambios en el tránsito intestinal habitual con náuseas y/o vómitos
- Dolor de espalda que empeora con el tiempo
- Cansancio
- Cambios en el ciclo menstrual, con sangrado más profuso de lo normal
- Cambio en el peso de la paciente sin causa aparente

1.2.4. Epidemiología

El CO es el quinto tipo de cáncer que afecta con más frecuencia a las mujeres, siendo el más importante y letal dentro de los cánceres ginecológicos (American Cancer Society, 2018d; Chang et al., 2018). A partir de los datos obtenidos de la Asociación Española Contra el Cáncer, en 2018, en España se dieron 3.300 casos, siendo el 5,1% de los cánceres producidos en la mujer, provocando unas 1.900 defunciones. A nivel mundial es el sexto en posición con 205.000 nuevos casos, representando entre el 4% y el 5% de los tumores femeninos. Esta enfermedad se diagnostica generalmente en mujeres de edad avanzada, más común en las mujeres blancas que en las mujeres de raza negra (American Cancer Society, 2018d). Aproximadamente, 125.000 mujeres mueren por esta enfermedad de forma anual en el mundo (Triano Sánchez, 2019).

El CO suele diagnosticarse en formas avanzadas, en los estadios tipo III y IV de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) (Chang et al., 2018). Al no existir una forma de diagnóstico precoz, un 75% de los casos se presentan en este estado (Asociación Española Contra el Cáncer, 2018b). Además, suele ser asintomático en las etapas iniciales y en el momento de su manifestación, lo hace de forma muy inespecífica (Triano Sánchez, 2019), que además puede pasar desapercibido confundiéndose con procesos benignos (Campo, 2020).

En nuestro país, la tasa de supervivencia global a 5 años por CO es del 44%, siendo considerablemente superior a la media europea que se sitúa en el 37% (Asociación Española Contra el Cáncer, 2018b).

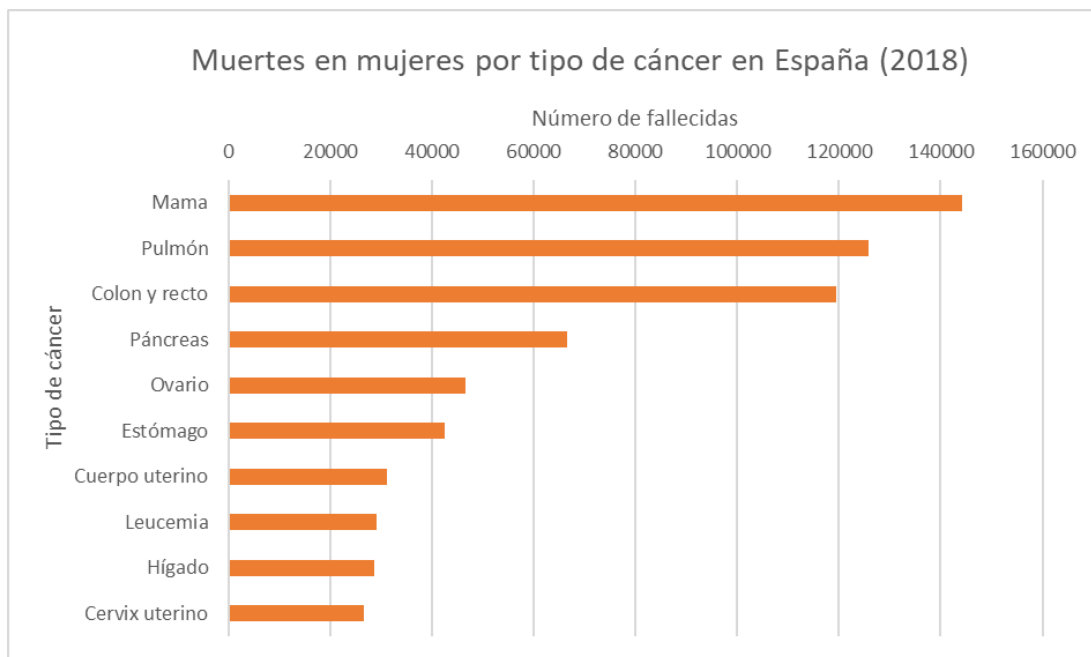


Tabla 1: Estimación de muertes en mujeres en España, en 2018 por tipo de cáncer (Modificada de la web Cancer Today, de la IARC, Organización Mundial de la Salud)

1.2.5. Estadificación

Para poder comprender mejor el tratamiento que reciben estas pacientes diagnosticadas de CO, conviene saber en qué consisten cada uno de los estadios estipulados por FIGO. Esta clasificación se obtiene principalmente de realizar exámenes a muestras quirúrgicas del tejido canceroso, obteniendo así lo que se denomina etapa quirúrgica. Se utilizan tres principios para clasificar el cáncer: (National Comprehensive Cancer Network, 2020; American Cancer Society, 2018c)

- El tamaño del tumor: observar si se ha propagado fuera del ovario o a la trompa de Falopio o si ha alcanzado órganos como el útero o la vejiga.
- La extensión a ganglios o nódulos linfáticos adyacentes: ver si el cáncer se ha propagado hacia los ganglios linfáticos para-aórticos.
- La propagación a sitios distantes (metástasis): observar si ya se han visto afectadas zonas como la pleura, hígados o hueso.

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN FIGO				
I: tumor limitado en uno o los dos ovarios o trompa/s de Falopio (TF)	IA	Tumor limitado a un ovario o TF		
	IB	Tumores limitados a los dos ovarios		
	IC: tumor limitado en uno o los dos ovarios o TF con una de las condiciones:	IC1	Derrame durante la extirpación	
		IC2	Ruptura de la cápsula antes de la cirugía en la superficie del ovario o TF	
IC3		Células neoplásicas en ascitis o lavados peritoneales		
II: tumor en uno o los dos ovarios o TF con extensión al borde de la pelvis o cáncer primario peritoneal	IIA	Propagación del cáncer o hay implantes en útero o en TF u ovarios		
	IIB	Propagación del cáncer o implantación en otros tejidos de la zona pélvica		
III: tumor en uno o los dos ovarios o TF o cáncer primario peritoneal con confirmación de metástasis peritoneal fuera de la pelvis y/o metástasis en nódulos linfáticos retroperitoneales	IIIA1	Extensión únicamente a nódulos linfáticos retroperitoneales (histología confirmada)		
	IIIA2	Afectación peritoneal microscópica fuera de la pelvis con o sin extensión a los nódulos linfáticos retroperitoneales		
	IIIB	Metástasis peritoneal macroscópica 2 cm o menos más allá de la pelvis con o sin extensión a los nódulos linfáticos retroperitoneales		
	IIIC	Metástasis peritoneal macroscópica 2 cm o más más allá de la pelvis con o sin extensión a los nódulos linfáticos retroperitoneales (incluyendo paso al hígado y bazo sin afectación a otros órganos)		
IV: metástasis extendida	IVA	Derrame pleural con citología positiva		
	IVB	Metástasis en el parénquima del hígado o bazo; metástasis extra-abdominales; paso al intestino		

Tabla 2: Resumen de la clasificación de FIGO obtenida de la Guía Práctica de Oncología de cáncer de ovario de la National Comprehensive Cancer Network

1.2.6. Generalidades del tratamiento

Entre las opciones de tratamiento posibles para el CO nos encontramos:

- **Tratamientos locales:** son aquellos tratamientos que afectan al tumor sin generar afectación al resto del organismo. Dentro de ellos nos encontramos:
 - Cirugía: desde el momento en que los diagnósticos oportunos marcan la presencia de alguna malignidad a nivel del ovario, el tratamiento primario siempre pasa por realizar una cirugía para eliminar esa masa tumoral. Si la mujer quiere mantener su fertilidad y es posible, se elimina únicamente el ovario y la trompa de Falopio (salpingo-ooforectomía unilateral o bilateral, dependiendo de la afectación). De no ser posible o de no querer mantener la posibilidad de un embarazo *in vitro*, se extirpa también el útero (salpingo-ooforectomía bilateral e hysterectomía). Si la mujer no es buena candidata para someterse a una extirpación quirúrgica, se aplica una terapia neoadyuvante, que consiste en reducir la masa tumoral para así hacer posible la resección quirúrgica posterior. Tras la eliminación de la posible masa tumoral, se analiza y se realiza el estadiaje. Dependiendo del estadio en el que se encuentre el tumor analizado, se decide una opción de tratamiento determinada. De ser un tumor de estadio I y bajo grado, la mayoría de las pacientes no requieren un tratamiento adicional a esta extirpación ovárica. (National Comprehensive Cancer Network 2020; American Cancer Society, 2020).
 - Radioterapia de haz externo: consiste en la emisión de partículas de alta energía para la eliminación de las células cancerosas (American Cancer Society, 2020). Esta opción de tratamiento no es muy utilizada dentro de las posibles alternativas, aunque hay autores que consideran su reintroducción a primera línea (Jacobson y Galvan-Turner, 2020).
- **Tratamientos sistémicos:** casi la totalidad de las terapias que se aplican tras la extirpación de la masa tumoral y realizado el estadiaje son sistémicas. Esto quiere decir que son medicamentos que pueden llegar a las células cancerosas en cualquier parte del organismo donde se hayan podido diseminar. Dentro de estos tratamientos nos encontramos con: (American Cancer Society, 2020)

- Quimioterapia: La quimioterapia es el proceso de utilización de fármacos citotóxicos con diferentes mecanismos de acción que producen la muerte celular en los tumores.
- Terapia dirigida: consiste en el uso de medicamentos que identifican y matan las células cancerosas con cierta selectividad generando escaso daño a las células no cancerosas. Estos fármacos aprovechan las diferencias moleculares que existen en cada tipo celular atacando al funcionamiento de las células malignas.

Dado a que uno de los objetivos del trabajo es realizar una actualización de la farmacoterapia usada en CO, más adelante se detallarán los compuestos, combinaciones y dosificación más utilizadas.

1.3. El uso de suplementos alimenticios en pacientes oncológicos

1.3.1. Concepto de medicina complementaria

Los conceptos de “medicina complementaria” (MC) o “medicina alternativa” son utilizados sin hacer distinción junto con “medicina tradicional”. Estos términos referencian a un conjunto de acciones que no están integradas en la rutina del sistema sanitario y por lo tanto, tampoco encajan en el concepto de medicina convencional (Organización Mundial de la Salud, 2010). Estaríamos hablando, por ejemplo, del uso de suplementos alimenticios, dietas, masajes, técnicas de relajación, homeopatía...

1.3.2. Uso de medicinas complementarias en el paciente oncológico

El uso de MC suele ser bastante frecuente entre la población y tras un diagnóstico de cáncer, más aun (Damery et al., 2011), siendo combinado con su tratamiento oncológico convencional (Gross et al., 2013). Es importante tener en cuenta que en torno al 70% de los pacientes no comentan con su médico tal cuestión, ya que su uso es considerado como un acto inocuo (Jermini et al., 2019). Pero este problema no solo es propiciado por la falta de comunicación con el oncólogo sino también por la falta de manejo de los facultativos a la hora de tener en cuenta estos suplementos cuando deciden aplicar el tratamiento. De hecho, tampoco tienen la costumbre de preguntarle a su paciente por el uso de MC (Yeung et al., 2018).

Es deseable que antes de tomar ningún suplemento, el paciente pregunte a su oncólogo sobre las posibles contraindicaciones de uso con su terapia (Norman et al., 2003). De la misma forma, el médico debe estar seguro a la hora de informar al paciente sobre qué MC puede usar y cuáles no de una forma justificada o de no poder justificarse, evitar el uso para prevenir posibles toxicidades (Ben-Arye et al., 2017).

1.3.3. Perfil del paciente oncológico que usa medicinas complementarias

El perfil de paciente que usa MC es el de una mujer con más de 50 años con alto nivel adquisitivo, y con cáncer en niveles avanzados de metástasis (Miller et al., 1998). Es por ello por lo que puede resultar muy interesante el poder comprobar las posibles interacciones entre la quimioterapia recibida por la mayoría de las pacientes con cáncer de ovario avanzado.

También es importante constatar que en torno a un 20% de los pacientes asegura haber comenzado estas terapias con plantas medicinales desde el momento del diagnóstico del cáncer (Damery et al., 2011).

1.3.4. Objetivo de uso de medicinas complementarias por el paciente oncológico

Un tercio de los casos en los que los pacientes oncológicos usan estas terapias lo hacen para paliar las reacciones adversas que les produce la terapia anticancerosa. También nos encontramos que con ello, los pacientes pueden buscar un refuerzo del sistema inmunológico o incluso tratar el cáncer en menor medida (Jermini et al., 2019). Problemas asociados como la depresión o la ansiedad o sentirse activos en su propia terapia son otras de las motivaciones de uso (Damery et al., 2011).

De los pacientes que las usan, en torno a un 70%, consideran la MC que usan como efectiva, así como también consideran que su MC no les causará perjuicio alguno (Jermini et al., 2019).

1.3.5. Problemática del uso de medicinas complementarias en cáncer

La desconfianza a la hora de utilizar MC en la terapéutica está justificada en la mayoría de los casos: no existen muchos datos de potenciales interacciones entre el uso de fármacos y MC (Yeung et al., 2018). Existen datos acerca de diferentes compuestos a bases de plantas como con la Hierba de San Juan o con *Citrus sp.*. Sin embargo, no hay mucha evidencia con muchos otros suplementos de origen no vegetal como la melatonina y que pueden utilizar estos pacientes (Jermini et al., 2019). Es importante que el oncólogo presente una evidencia científica clara para sostener el uso o la retirada de estas MC, ya que puede comprometer el éxito de la terapéutica.

Cada vez son más los pacientes con cánceres avanzados que deciden utilizar un complemento en combinación con su terapia convencional. Sin embargo, la falta de interés de los facultativos oncólogos y la falta de esa evidencia científica clínica hace que los profesionales de la salud no puedan dar respuesta a cada una de las preguntas que plantean los pacientes, lo que termina alentando a la automedicación de estas MC (Vernieri et al., 2018).

1.3.6. Antioxidantes y cáncer

Existen datos de cultivos primarios *in vitro* de células epiteliales de ovario en las que se observa una expresión importante de estrés oxidativo (EO) que lleva a las células a un desarrollo maligno. Además, las células del estroma están en continua exposición a EO de forma natural, que es contrarrestado con la presencia de enzimas antioxidantes (Singh et al., 2018). También existen datos de estudios *in vivo* e *in vitro* sobre la capacidad de los antioxidantes de inhibir el crecimiento tumoral, ayudando a la quimioterapia usada. Incluso hay datos que avalan la capacidad de estas sustancias de reducir toxicidades asociadas a estas terapias anticancerosas, aunque de la misma forma, podrían provocar la reducción de la eficacia del quimioterápico usado. Sin embargo, la evidencia sobre esta interacción negativa está muy limitada (Ladas et al., 2004).

1.3.7. El uso de medicinas complementarias en cáncer de ovario

En torno al 30% de las pacientes que sufren CO presentan estreñimiento, diarrea, trombocitopenia, anemia, neutropenia, fatiga, infertilidad, alopecia, variaciones de peso y otros muchos problemas producidos por la propia enfermedad y el tratamiento anticanceroso. Es por ello, que la mujer con CO suele recurrir a ciertas MC para paliar los problemas añadidos a la enfermedad (Damery et al., 2011). Sin embargo, la utilización de estas terapias no queda solo en esas razones, sino que en muchos casos, las usan para intentar hacer todo lo posible para luchar contra el cáncer, así como mantener el buen estado de ánimo, optimismo o la esperanza durante el tratamiento (Swisher et al., 2002).

El uso de plantas como MC suele ser muy frecuente en mujeres con cáncer de mama o cáncer genital (Damery et al., 2011). Además, las pacientes con CO suelen recurrir a MC, como por ejemplo, los antioxidantes y las vitaminas (Ebbert et al., 2015).

2. OBJETIVOS

El primer objetivo de este trabajo es realizar una actualización de la farmacoterapia utilizada en el CO más prevalente entre las pacientes, el seroso de alto grado. El segundo objetivo de este trabajo es llevar a cabo una revisión bibliográfica de las posibles interacciones entre el principal fármaco empleado en mujeres con CO, carboplatino, y los suplementos y productos naturales más usados por los pacientes oncológicos.

3. METODOLOGÍA

Una vez definidos los objetivos, se realizó una búsqueda de información acerca de cáncer y específicamente de CO en organizaciones especializadas en materia de salud como la Asociación Española Contra el Cáncer, Instituto Nacional del Cáncer y American Cancer Society. De estas páginas se consultó información acerca de la etiología, epidemiología, manifestaciones clínicas y fisiopatología, entre otras.

Para la información acerca de la farmacoterapia y las combinaciones de tratamiento en CO se consultó la guía de tratamiento para cáncer de ovario realizada por la National Comprehensive Cancer Network a marzo de 2020. También se realizó una revisión en la base de datos PubMed de los artículos publicados en inglés a partir de 1 de enero de

2020 utilizando las palabras (ovarian cancer AND therapy) especificando la presencia de estas en el título del artículo.

Respecto a la información sobre MC y cáncer, se realizó una búsqueda entre los meses de marzo, abril y mayo de 2020 en la base de datos PubMed sobre artículos publicados en inglés utilizando las palabras (ovarian cancer AND complementary medicine) (cancer AND complementary medicine) (antioxidants AND cancer) (antioxidants AND ovarian cancer). Se creó una batería de los suplementos y productos naturales más usados en cáncer y se buscó las interacciones con carboplatino en la terapia del CO utilizando las palabras (“nombre del suplemento o del producto natural en inglés” AND carboplatin AND ovarian cancer). De no encontrar ninguna referencia se procedió a buscar interacciones con cisplatino en la terapia del CO utilizando las palabras (“nombre del suplemento o producto natural en inglés” AND cisplatin AND ovarian cancer). De no tener una búsqueda fructuosa, se buscó interacciones con carboplatino en otros cánceres utilizando las palabras (“nombre del suplemento o producto natural en inglés” AND carboplatin). Por último, de no encontrar nada sobre carboplatino en ningún cáncer ni cisplatino en CO, se buscó interacciones con cisplatino en otros cánceres utilizando las palabras (“nombre del suplemento o producto natural en inglés” AND cisplatin). Para la revisión de estas interacciones no se restringió la búsqueda de ninguna forma debido a la escasa información que de antemano se sabía que existe sobre este tema.

4. RESULTADOS

4.1. Quimioterapia

- ❖ **Derivados del platino:** estos fármacos utilizan ese platino para unirse covalentemente al ADN mediante puentes inter o intracatenarios generando la inhibición de la síntesis de este. En su mecanismo de acción, el cloro que forma parte de su estructura se disocia, formando un complejo que reacciona con una molécula de agua y que interacciona con el ADN desnaturalizándolo de forma local. Son fármacos inespecíficos de fase y de ciclo celular. El carboplatino es el compuesto más usado en la terapéutica del CO, siendo mejor tolerado que el cisplatino, aunque genera más mielotoxicidad (Rang y Dale, 2012). La dosis de carboplatino es calculada a partir de una estimación del aclaramiento de creatinina del paciente. La fórmula usada es la fórmula Calvert. En ella, se usa la

tasa de filtración glomerular (GFR), la cual no debe exceder de 125 ml/min para evitar al máximo los efectos adversos potenciales. Para evitar no sobreestimar la dosis, se utiliza el área bajo la curva objetivo (target AUC) (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 2012).

<p>FÓRMULA CALVERT</p> <p>Dosis total de carboplatino (mg) = (target AUC) x (GFR + 25)</p>

Figura 4: Fórmula Calvert (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 2012).

AUC	Dosis de carboplatino máxima
6	900 mg
5	750 mg
4	600 mg

Figura 5: Tabla de dosis máxima de carboplatino basada en AUC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 2012).

- ❖ **Taxanos:** son compuestos obtenidos de la corteza del tejo cuyo mecanismo de acción se basa en el bloqueo de la despolimerización de los microtúbulos celulares impidiendo la mitosis celular y favoreciendo la apoptosis celular, siendo fármacos específicos de la fase M del ciclo celular. Los más usados en este cáncer son paclitaxel y docetaxel. Sus reacciones adversas pueden ser graves, incluyendo la mielodepresión y neurotoxicidad, pudiendo generar reacciones de hipersensibilidad (Rang y Dale, 2012).
- ❖ **Antibióticos citotóxicos:** la doxorubicina es un antibiótico antraciclínico con varias acciones antineoplásicas. Este fármaco se une al ADN y también provoca la inhibición de la síntesis del ADN y ARN. Sin embargo, su acción principal parece estar relacionada con la topoisomerasa II, una enzima sobreexpresada en las células cancerosas. La doxorubicina estabiliza el complejo que forma la topoisomerasa II con el ADN durante la mitosis. Esa estabilización conlleva la rotura de las hebras del ADN. La extravasación en el punto de administración intravenosa puede conllevar una necrosis. Como efecto adverso general, pueden aparecer problemas cardiacos dosis-dependiente y alopecia. La doxorubicina liposomal pegilada (DLP) permite alcanzar concentraciones mayores en las células cancerosas y disminuyendo los efectos adversos cardiacos (Rang y Dale, 2012).

4.2. Terapia dirigida

La terapia dirigida más usada es el bevacizumab. Este anticuerpo monoclonal se une al factor de crecimiento endotelial vascular para impedir el fenómeno de la angiogénesis e impedir el crecimiento tumoral (Instituto Nacional del Cáncer, 2020b). Es un fármaco que se administra en forma de infusión intravenosa (Rang y Dale, 2012). En los casos donde el cáncer está en un estadio más avanzado (grado III o IV), comienza a ser útil el mantenimiento con bevacizumab (National Comprehensive Cancer Network, 2020).

Los inhibidores de la poliADP-ribosa polimerasa también conocidos como inhibidores de PARP, constituyen otra terapia dirigida en el tratamiento del CO. Estas enzimas representan una forma de reparación del ADN. Las mutaciones en los genes BRCA también están relacionadas con otros procesos de reparación de este material genético. Estos inhibidores evitan que las células tumorales con esas mutaciones regeneren el ADN y así facilitan la muerte celular. En este grupo encontramos a olaparib y rucaparib. La eficacia de estos inhibidores de PARP queda patente en el uso como terapia de mantenimiento del CO. Esta terapia evita que el cáncer reaparezca tras un tratamiento inicial obteniendo además un buen perfil de tolerancia (American Cancer Society, 2020). Sin embargo, para optimizar la terapia con estos fármacos, es necesario establecer claramente el genotipo e identificar si la paciente es portadora de mutaciones en BRCA1 o BRCA2 (Shao et al., 2020).

Se están realizando diferentes investigaciones acerca de nuevas terapias dirigidas. En una investigación se llevó a cabo la generación de nanopartículas que combinaban diferentes elementos obteniendo resultados prometedores tanto *in vitro* como *in vivo*. Entre los elementos que combinaron se encuentran los inhibidores de moléculas pequeñas, los cuales han demostrado su capacidad antimetastásica. También se encuentran en la combinación los fotosensibilizadores con capacidad de reducir tumores primarios cuando se fotoactivan por generación de ROS. Además, también combinan el péptido TMTP1 con gran capacidad unión a células metastásicas favoreciendo la acumulación de las nanopartículas en el tumor (Dai et al., 2020).

4.3. Regímenes y dosificación más usados en cáncer de ovario

Como ya se resaltó anteriormente, el CO que se da con mayor frecuencia en la población femenina es el de células epiteliales serosas de alto grado (Campo, 2020). Centrando la farmacoterapia en este tipo celular se destacan los regímenes y dosificaciones más usadas para su tratamiento (National Comprehensive Cancer Network, 2020):

Estadio	Régimen	Dosificación	Tiempo de tratamiento
IA o IB seroso alto grado	Paclitaxel 175 IV ¹ Carboplatino	175 mg/m ² AUC 5-6	Cada 21 días durante 6 ciclos
	Doxorrubicina liposomal pegilada Carboplatino	30 mg/m ² AUC 5	Cada 21 días durante 6 ciclos
	Docetaxel Carboplatino	60-75 mg/m ² AUC 5-6	Cada 21 días durante 6 ciclos
II-IV seroso alto grado	Paclitaxel 175 IV Carboplatino	175 mg/m ² AUC 5-6	Cada 21 días durante 6 ciclos
	Paclitaxel Carboplatino Bevacizumab + mantenimiento con bevacizumab	175mg/m ² AUC 5-6 7,5 mg/kg	Cada 21 días durante 6 ciclos. Se continúa el mantenimiento durante 6 ciclos más
	Paclitaxel semanal Carboplatino semanal	60 mg/m ² AUC 2	Administración los días 1, 8 y 15 del ciclo. Repetir durante 6 ciclos de 21 días
	Doxorrubicina liposomal pegilada Carboplatino	30 mg/m ² AUC 5	Cada 28 días durante 6 ciclos
	Paclitaxel semanal Carboplatino cada 3 semanas	80 mg/m ² AUC 5-6	Administración de paclitaxel los días 1, 8 y 15 del ciclo con carboplatino a día 1. Repetir durante 6 ciclos de 21 días

Tabla 3: Regímenes más usados en cáncer de ovario epitelial de alto grado seroso. Modificada de la guía de tratamiento de cáncer de ovario epitelial de NCCN, marzo 2020. En azul, los regímenes preferidos para el grupo de estadios. En gris, otros regímenes recomendados. ¹administración intravenosa.

En algunas circunstancias, como puede ser en las pacientes ancianas y con comorbilidades, el tratamiento en combinación de dos o más fármacos como se han expuesto puede resultar ser demasiado agresivos. La NCCN, basada en criterios clínicos y en la expectativa de tolerancia a la terapia, genera una dosificación alternativa para estas pacientes. En este caso, el fármaco usado en monoterapia es el carboplatino con una dosificación AUC 5 y con una administración cada 21 días

Otra situación a tener en cuenta es la administración de fármacos para una cirugía citorreductora. Es importante considerar esta cirugía cuando el CO se ha extendido por toda la zona abdominal. El objetivo de la cirugía citorreductora es eliminar todo tumor visible que mida más de 1 cm. Para preparar a la paciente para esta cirugía, se utiliza una administración de paclitaxel y cisplatino intraperitoneal e intravenoso siempre que el cáncer de la paciente se encuentre en estadio II o III. La administración de paclitaxel se realiza a 135 mg/m² en infusión continua intravenosa durante 24 horas (día 1). Tras esa administración (día 2) se administra cisplatino entre 75 y 100 mg/m² intraperitoneal. Al octavo día, de forma intraperitoneal, paclitaxel a 60 mg/m². Este proceso se repite cada 21 días durante 6 ciclos (National Comprehensive Cancer Network, 2020).

4.4. Radioterapia

El uso de la radioterapia en CO en los últimos años había quedado apartada a un uso paliativo. Sin embargo, hay estudios que reportan su uso en el control local del CO epitelial o en combinación con otros tratamientos, evitando la progresión de la enfermedad, así como reduciendo el uso de los tratamientos sistémicos (Jacobson y Galvan-Turner, 2020).

4.5. Revisión bibliográfica de interacciones entre suplementos usados como MC y carboplatino y/o cisplatino

A continuación, se muestra en orden alfabético una batería de suplementos y productos naturales usados habitualmente como MC en cáncer y las interacciones encontradas entre los mismos y carboplatino y/o cisplatino:

Suplementos /Productos naturales	Fármaco	Tipo de cáncer y tipo de estudio	Interacción suplemento-fármaco	Referencia
Betacaroteno	Carboplatino y Cisplatino	-*	Sin datos de interacción	-
Café**	Carboplatino	-	Sin datos de interacción	-
	Cisplatino	Cáncer de ovario. Estudio <i>in vitro</i>	El ácido cafeico presente en el café podría aumentar la resistencia al tratamiento con cisplatino	(Sirota et al., 2015)
Cáncer de cuello y cabeza. Estudio <i>in vitro</i>		El cafestol presente en el café interacciona negativamente con cisplatino	(Kotowski et al., 2015)	
Cafeína	Carboplatino	-	Sin datos de interacción	-
	Cisplatino	Estudio <i>in vivo</i> de ratones sin cáncer	Cafeína puede potenciar la ototoxicidad generada por cisplatino	(Sheth et al., 2019)
	Cisplatino	Osteosarcoma. Estudio <i>in vitro</i>	Cafeína mejora la eficacia de cisplatino, favoreciendo la parada del ciclo celular	(Miwa et al., 2013)
Canela	Carboplatino	-	Sin datos de interacción	-
	Cisplatino	Estudio <i>in vitro</i> en fibroblastos normales	Canela podría reducir la toxicidad de cisplatino sin comprometer a la eficacia del fármaco	(Elkady y Ramadan, 2016)
Curcumina	Carboplatino	Cáncer de ovario. Estudio <i>in vitro</i>	Curcumina no afecta a la eficacia de carboplatino	(Kar et al., 2016)
	Cisplatino	Cáncer de ovario. Estudio <i>in vitro</i>	Curcumina podría reducir el desarrollo de resistencias al tratamiento con cisplatino	(Zhang et al., 2017)
Equinácea	Carboplatino	-	Sin datos de interacción	-
	Cisplatino	Cáncer de cérvix y pulmón. Estudio <i>in vitro</i>	No parece existir interacción <i>in vitro</i> . Sin embargo, se alienta a realizar estudios <i>in vivo</i> y ensayos clínicos para verificarlo.	(Cichello et al., 2016)
Ginseng	Carboplatino	-	Sin datos de interacción	-
	Cisplatino	Estudio <i>in vivo</i> con ratones caquéticos	<i>Panax ginseng</i> reduce los efectos adversos de cisplatino	(Lobina et al., 2014)
Jengibre	Carboplatino	Cáncer de ovario. Estudio <i>in vitro</i>	<i>Zingiber officinale</i> aumenta la sensibilidad al carboplatino	(Ben-Arye et al., 2017)

Licopeno	Carboplatino	Cáncer de ovario. Estudio <i>in vivo</i>	Licopeno aumenta la sensibilidad al tratamiento con carboplatino	(Holzapfel et al., 2017)
Manzanilla	Carboplatino y Cisplatino	-	Sin datos de interacción	-
Melatonina	Carboplatino	Cáncer de pulmón. Estudio <i>in vivo</i>	Melatonina no afecta a la eficacia de carboplatino	(Maestroni et al., 1994)
	Cisplatino	Cáncer de ovario. Estudio <i>in vitro</i>	Melatonina potencia el efecto apoptótico de cisplatino	(Kim et al., 2012)
Miel	Carboplatino	-	Sin datos de interacción	-
	Cisplatino	Cáncer de ovario Estudio <i>in vitro</i>	Miel aumenta el efecto citotóxico de cisplatino	(Alizadehnohi et al., 2012)
N-acetilcisteína	Carboplatino	Estudio <i>in vitro</i> con cócleas murinas	N-acetilcisteína puede disminuir la ototoxicidad generada por carboplatino	(Moon et al., 2011)
Pimienta negra	Carboplatino y Cisplatino	-	Sin datos de interacción	-
Probióticos	Carboplatino	-	Sin datos de interacción	-
	Cisplatino	Estudio <i>in vivo</i> con ratones sin cáncer	La suplementación con <i>Lactobacillus</i> podría reducir los efectos adversos cardiacos y de pérdida de peso provocados por cisplatino.	(Zhao et al., 2018)
Propóleo	Carboplatino	Osteosarcoma canino Estudio <i>in vitro</i>	Propóleo aumenta la eficacia de carboplatino pudiendo reducir la dosis de este	(Bernardino et al., 2018)
Resveratrol	Carboplatino	Cáncer de ovario. Estudio <i>in vitro</i>	Resveratrol potencia los efectos de carboplatino	(Björklund et al., 2011)
	Cisplatino	Cáncer de ovario. Estudio <i>in vitro</i>	Resveratrol parece potenciar los efectos de cisplatino	(Nessa et al., 2012)
Selenio	Carboplatino	Cáncer de ovario. Ensayo clínico	Selenio no afecta a la farmacocinética de carboplatino	(Song et al., 2019)
	Carboplatino	Cáncer de ovario. Estudio <i>in vitro</i>	Selenio puede disminuir la resistencia al tratamiento con carboplatino	(Caffrey y Frenkel, 2013)
Taurina	Carboplatino	Osteosarcoma canino. Estudio <i>in vitro</i>	Taurolidina (derivado de taurina) puede aumentar la toxicidad de carboplatino	(Marley et al., 2013)
	Cisplatino	-	Sin datos de interacción	-

Té verde	Carboplatino	-	Sin datos de interacción	-
	Cisplatino	Cáncer de ovario. Estudio <i>in vitro</i>	Epigallocatequina-3-galato (EGCG), como polifenol más abundante del té verde podría aumentar la sensibilidad a cisplatino, así como su acumulación en las células	(Wang et al., 2015)
Tila	Carboplatino y Cisplatino	-	Sin datos de interacción	-
Vitamina C	Carboplatino	Cáncer de ovario. Estudio <i>in vitro</i> y ensayo clínico	Vitamina C tiene efectos sinérgicos en combinación con carboplatino, pudiendo así disminuir la dosis del fármaco. En pacientes, esta vitamina disminuye los efectos adversos asociados a carboplatino	(Ma et al., 2014)
	Carboplatino	Adenocarcinoma gástrico. Estudio <i>in vitro</i>	La administración de vitamina C en combinación con carboplatino aumenta la citotoxicidad en comparación con la administración simple del quimioterápico.	(O'Leary et al., 2018)
Vitamina D	Carboplatino	Cáncer de ovario. Estudio <i>in vitro</i>	Vitamina D aumenta el efecto citotóxico de carboplatino	(Zhang et al., 2014)
	Carboplatino	Cáncer endometrial. Estudio <i>in vitro</i>	Vitamina D aumenta la actividad inhibitoria del crecimiento por carboplatino	(Kuittinen et al., 2017)

* El guion en la tabla indica la falta de información para cualquier tipo de cáncer y tipo de estudio

** Se incluyó en la revisión al café debido a su alto consumo por toda la población

5. DISCUSIÓN

El CO es uno de los cánceres con mayor prevalencia y letalidad entre las mujeres (Chang et al., 2018; American Cancer Society 2018d). Esta letalidad se debe a que es una enfermedad que se suele diagnosticar en fases muy avanzadas en las que las posibilidades de éxito de la terapia disminuyen considerablemente.

2 de cada 10 pacientes diagnosticados de cáncer deciden iniciar el uso de MC y en su mayoría para complementar a la terapia clásica (Damery et al., 2011). Sin embargo, esta acción en la mayor parte de los casos no es consultada al oncólogo porque el uso de estas MC es considerado como un acto inocuo (Jermini et al., 2019). A esto también se añade la incapacidad por parte del personal sanitario a la hora de desaconsejar el uso de estos suplementos debido a que la información existente sobre los mismos es muy escasa (Yeung et al., 2018). El uso de antioxidantes como MC en CO resulta ser muy relevante. Aun así, existe mucha controversia respecto a su uso con quimioterápicos debido a que mucho de estos fármacos, presentan efectos citotóxicos como mecanismo de acción, creando radicales libres. Llevando a cabo la administración de antioxidantes, en teoría, se estarían neutralizando estas ROS, disminuyendo la eficacia de la terapia (Ladas et al., 2004).

Para conseguir aumentar el éxito en la terapia, se recurre a la administración de combinaciones de fármacos quimioterápicos entre los que destaca el carboplatino. Este fármaco se encuentra presente en la terapia del cáncer de ovario independientemente del estadio en el que se haya diagnosticado. El paclitaxel suele ser el fármaco que acompaña al carboplatino aunque también existen combinaciones con doxorubicina (National Comprehensive Cancer Network, 2020). Las terapias dirigidas adquieren también mucha importancia cuando el cáncer está avanzado o como terapia de mantenimiento. Entre ellas nos encontramos a bevacizumab y los inhibidores de PARP, además de otros compuestos que hoy en día están en investigación (American Cancer Society, 2020; Instituto Nacional del Cáncer, 2020b; National Comprehensive Cancer Network, 2020; Shao et al., 2020).

La radioterapia que parece estar apartada de la terapéutica del CO, empieza a ser reevaluada por autores que opinan que podría ser una buena estrategia tanto para reducir el uso de la quimioterapia como para evitar la progresión de la enfermedad (Jacobson y Galvan-Turner, 2020).

Respecto a las interacciones que se han podido recopilar entre suplementos y productos naturales usados como MC y carboplatino y/o cisplatino se observa que son muy escasas. Existe poca información de interacciones con cisplatino, pero aún menos con carboplatino. Aquellos suplementos para los cuales no se han encontrado interacciones, podrían utilizarse con cautela siempre que el oncólogo estuviera al tanto de su uso. Para los suplementos que hay descritas interacciones con cisplatino, debido a la semejanza que existe con carboplatino, podrían darse interacciones del mismo tipo, con lo que se debería desaconsejar su uso. Sin embargo, esta hipótesis debería corroborarse con nuevas investigaciones al respecto. Para aquellos casos en los que se encontraron interacciones tanto positivas como negativas con carboplatino, se desaconsejaría su uso ya que podría comprometerse la terapia con este fármaco, ya sea por defecto o por exceso de eficacia. Hay casos en los que se encontraron sinergias o interacciones positivas con carboplatino pero que, aun así, deben estar avaladas por nuevos estudios que ayuden a incorporar estas sustancias en la terapéutica habitual y con una base científica sólida.

6. CONCLUSIONES

1. El cáncer de ovario seroso de alto grado es uno de los cánceres más letales entre la población femenina. El carboplatino está presente en prácticamente todas las combinaciones de quimioterapia, y las terapias dirigidas se emplean cada vez más en el tratamiento de este tipo de cáncer.
2. Los pacientes oncológicos suelen recurrir a la medicina complementaria para aumentar la eficacia de su tratamiento convencional o para reducir sus efectos adversos. Esta práctica, muchas veces no comunicada al oncólogo, puede producir efectos positivos o negativos sobre la eficacia y toxicidad del tratamiento.

3. Existe poca información científica sobre las posibles interacciones entre el carboplatino y los suplementos más utilizados como medicina complementaria, por lo que es fundamental realizar nuevos estudios que ayuden a determinar cuáles pueden servir para optimizar las terapias convencionales y cuáles pueden reducir su eficacia o aumentar su toxicidad.

7. BIBLIOGRAFÍA

Alizadehnohi M, Nabiuni M, Nazari Z, Safaeinejad Z, Irian S. The synergistic cytotoxic effect of cisplatin and honey bee venom on human ovarian cancer cell line A2780cp. J. Venom Res. 2012;3:22-7.

American Cancer Society. Factores de riesgo del cáncer de ovario [Internet]. 2018a [citado 1 de abril de 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-ovario/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>

American Cancer Society. Signos y síntomas del cáncer de ovario [Internet]. 2018b [citado 23 de abril de 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-ovario/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/senales-y-sintomas.html>

American Cancer Society. Etapas del cáncer de ovario [Internet]. 2018c [citado 23 de abril de 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-ovario/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/clasificacion-por-etapas.html>

American Cancer Society. ¿Qué es el cáncer de ovario? [Internet]. 2018d [citado 26 de febrero de 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-ovario/acerca/que-es-cancer-de-ovario.html>

American Cancer Society. Cáncer. Tipos de tratamiento [Internet]. 2020 [citado 19 de marzo de 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento.html>

Asociación Española Contra el Cáncer. ¿Qué es el Cáncer? ¿Cómo se Desarrolla? [Internet]. 2018a [citado 18 de marzo de 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/que-es-cancer>

Asociación Española Contra el Cáncer. Evolución del cáncer de ovario [Internet]. 2018b [citado 28 de marzo de 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-ovario/evolucion-cancer-ovario>

Asociación Española Contra el Cáncer. Síntomas del cáncer de ovario [Internet]. 2020 [citado 23 de abril de 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-ovario/sintomas-cancer-ovario>

Ben-Arye E, Lavie O, Samuels N, Khamaisie H, Schiff E, Raz OG, et al. Safety of herbal medicine use during chemotherapy in patients with ovarian cancer: a “bedside-to-bench” approach. *Med. Oncol. Springer US*; 2017;34(4):1-6.

Bernardino PN, Bersano PRO, Lima Neto JF, Sforcin JM. Positive effects of antitumor drugs in combination with propolis on canine osteosarcoma cells (spOS-2) and mesenchymal stem cells. *Biomed. Pharmacother. Elsevier*; 2018;104(May):268-74.

Björklund M, Roos J, Gogvadze V, Shoshan M. Resveratrol induces SIRT1- and energy-stress-independent inhibition of tumor cell regrowth after low-dose platinum treatment. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2011;68(6):1459-67.

Caffrey PB, Frenkel GD. Prevention of carboplatin-induced resistance in human ovarian tumor xenografts by selenite. *Anticancer Res.* 2013;33(10):4249-54.

Campo JM del. Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. 2020 [citado 26 de febrero de 2020]. Recuperado a partir de: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/ovario>

Chang LC, Huang CF, Lai MS, Shen LJ, Wu FLL, Cheng WF. Prognostic factors in epithelial ovarian cancer: A population-based study. *PLoS One.* 2018;13(3):1-11.

Cichello SA, Yao Q, He XQ. Proliferative activity of a blend of *Echinacea angustifolia* and *Echinacea purpurea* root extracts in human vein epithelial, HeLa, and QBC-939 cell lines, but not in Beas-2b cell lines. *J. Tradit. Complement. Med. Elsevier Ltd*; 2016;6(2):193-7.

Dai J, Xu M, Wang Q, Yang J, Zhang J, Cui P, et al. Cooperation therapy between anti-growth by photodynamic-AIEgens and anti-metastasis by small molecule inhibitors in ovarian cancer. *Theranostics.* 2020;10(5):2385-98.

Damery S, Gratus C, Grieve R, Warmington S, Jones J, Routledge P, et al. The use of herbal medicines by people with cancer: A cross-sectional survey. *Br. J. Cancer. Nature Publishing Group*; 2011;104(6):927-33.

Ebbert J, Donovan K, Lengacher C, Fabri D, Reich R, Daley E, et al. Right Place, Right Time: Preferences of Women with Ovarian Cancer for Delivery of CAM Education. *Medicines*. 2015;2(3):236-50.

Elkady AI, Ramadan WS. The aqueous extract of cinnamon bark ameliorated cisplatin-induced cytotoxicity in vero cells without compromising the anticancer efficiency of cisplatin. *Biomed. Pap.* 2016;160(3):363-71.

Gross AH, Cromwell J, Fonteyn M, Matulonis UA, Hayman LL. Hopelessness and complementary therapy use in patients with ovarian cancer. *Cancer Nurs.* 2013;36(4):256-64.

Holzapfel NP, Shokoohmand A, Wagner F, Landgraf M, Champ S, Holzapfel BM, et al. Lycopene reduces ovarian tumor growth and intraperitoneal metastatic load. *Am. J. Cancer Res.* 2017;7(6):1322-36.

Instituto Nacional del Cáncer. ¿Qué es el cáncer? [Internet]. 2015a [citado 18 de marzo de 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>

Instituto Nacional del Cáncer. Asbesto (amianto) [Internet]. 2015b [citado 28 de marzo de 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/sustancias/asbesto>

Instituto Nacional del Cáncer. Cáncer de ovario, de trompa de Falopio y primario de peritoneo [Internet]. 2019 [citado 18 de marzo de 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/ovario>

Instituto Nacional del Cáncer. Definición de ovario [Internet]. 2020a [citado 21 de abril de 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/ovario>

Instituto Nacional del Cáncer. Definición de bevacizumab - Diccionario de cáncer [Internet]. 2020b [citado 31 de marzo de 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/bevacizumab>

Jacobson G, Galvan-Turner V. Rethinking the role of radiation therapy in the management of epithelial ovarian cancer. *Diagnostics*. 2020;10(4):3-6.

Jermi M, Dubois J, Rodondi PY, Zaman K, Buclin T, Csajka C, et al. Complementary medicine use during cancer treatment and potential herb-drug interactions from a cross-sectional study in an academic centre. *Sci. Rep.* 2019;9(1):1-11.

Kar R, Sharma C, Sen S, Jain S, Gupta S, Singh N. Response of primary culture of human ovarian cancer cells to chemotherapy: In vitro individualized therapy. *J. Cancer Res. Ther.* 2016;12(2):1050-5.

Kim JH, Jeong SJ, Kim B, Yun SM, Choi DY, Kim SH. Melatonin synergistically enhances cisplatin-induced apoptosis via the dephosphorylation of ERK/p90 ribosomal S6 kinase/heat shock protein 27 in SK-OV-3 cells. *J. Pineal Res.* 2012;52(2):244-52.

Kotowski U, Heiduschka G, Seemann R, Eckl-Dorna J, Schmid R, Kranebitter V, et al. Effect of the coffee ingredient cafestol on head and neck squamous cell carcinoma cell lines. *Strahlentherapie und Onkol.* 2015;191(6):511-7.

Kuittinen T, Rovio P, Staff S, Luukkaala T, Kallioniemi A, Grénman S, et al. Paclitaxel, carboplatin and 1,25-D3 inhibit proliferation of endometrial cancer cells in vitro. *Anticancer Res.* 2017;37(12):6575-81.

Ladas EJ, Jacobson JS, Kennedy DD, Teel K, Fleischauer A, Kelly KM. Antioxidants and cancer therapy: A systematic review. *J. Clin. Oncol.* 2004;22(3):517-28.

Lobina C, Carai MA, Loi B, Gessa GL, Riva A, Cabri W, et al. Protective effect of Panax ginseng in cisplatin-induced cachexia in rats. *Futur. Oncol.* 2014;10(7):1203-14.

López-Lázaro M. The stem cell division theory of cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol. Elsevier*; 2018;123(1):95-113.

Ma Y, Chapman J, Levine M, Polireddy K, Drisko J, Chen Q. High-dose parenteral ascorbate enhanced chemosensitivity of ovarian cancer and reduced toxicity of chemotherapy. *Sci. Transl. Med.* 2014;6(222).

Maestroni GJM, Covacci V, Conti A. Hematopoietic Rescue via T-Cell-dependent, Endogenous Granulocyte-Macrophage Colony-stimulating Factor Induced by the Pineal Neurohormone Melatonin in Tumor-bearing Mice. *Cancer Res.* 1994;54(9):2429-32.

Marley K, Helfand SC, Edris WA, Mata JE, Gitelman AI, Medlock J, et al. The effects of taurolidine alone and in combination with doxorubicin or carboplatin in canine osteosarcoma in vitro. *BMC Vet. Res.* 2013;9:9-12.

Memorial Sloan Kettering Cancer Center. New Guidelines for Carboplatin Dosing [Internet]. 2012 [citado 22 de abril de 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.mskcc.org/clinical-updates/new-guidelines-carboplatin-dosing>

Miller M, Boyer MJ, Butow PN, Gattellari M, Dunn SM, Childs A. The use of unproven methods of treatment by cancer patients. Frequency, expectations and cost. *Support. Care Cancer.* 1998;6(4):337-47.

Miwa S, Yano S, Tome Y, Sugimoto N, Hiroshima Y, Uehara F, et al. Dynamic color-coded fluorescence imaging of the cell-cycle phase, mitosis, and apoptosis demonstrates how caffeine modulates cisplatin efficacy. *J. Cell. Biochem.* 2013;114(11):2454-60.

Moon IJ, Kim KR, Chu HS, Kim SH, Chung WH, Cho YS, et al. N-acetylcysteine and N-nitroarginine methyl ester attenuate carboplatin-induced ototoxicity in dissociated spiral ganglion neuron cultures. *Clin. Exp. Otorhinolaryngol.* 2011;4(1):11-7.

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer. Version 1.2020. Marzo [citado marzo 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.nccn.org/>

Nessa MU, Beale P, Chan C, Yu JQ, Huq F. Combinations of resveratrol, cisplatin and oxaliplatin applied to human ovarian cancer cells. *Anticancer Res.* 2012;32(1):53-9.

Norman HA, Butrum RR, Feldman E, Heber D, Nixon D, Picciano MF, et al. The Role of Dietary Supplements during Cancer Therapy. *J. Nutr.* 2003;133(11):3794S-3799S.

O'Leary BR, Houwen FK, Johnson CL, Allen BG, Mezhir JJ, Berg DJ, et al. Pharmacological Ascorbate as an Adjuvant for Enhancing Radiation-Chemotherapy Responses in Gastric Adenocarcinoma. *Radiat. Res.* 2018;189(5):456.

Organización Mundial de la Salud. Medicina tradicional: definiciones [Internet]. 2010 [citado 29 de marzo de 2020]. Recuperado a partir de: https://www.who.int/topics/traditional_medicine/definitions/es/

Organización Mundial de la Salud. Cáncer [Internet]. 2018 [citado 18 de marzo de 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

Rang HP, Dale MM. Farmacología. 7ª ed. Barcelona. Elsevier; 2012.

Shao F, Liu J, Duan Y, Li L, Liu L, Zhang C, et al. Efficacy and safety of PARP inhibitors as the maintenance therapy in ovarian cancer: A meta-analysis of nine randomized controlled trials. *Biosci. Rep.* 2020;40(3):1-10.

Sheth S, Sheehan K, Dhukhwa A, Al Aameri RFH, Mamillapalli C, Mukherjea D, et al. Oral Administration of Caffeine Exacerbates Cisplatin-Induced Hearing Loss. *Sci. Rep. Springer US*; 2019;9(1):1-13.

Singh M, Shankar A, Dhiman KS, Kotecha R, Rath GK. Targeting inflammation in ovarian cancer through natural antioxidants, potential therapeutic and preventive implications. *Asian Pacific J. Cancer Prev.* 2018;19(10):2687-90.

Sirota R, Gibson D, Kohen R. The role of the catecholic and the electrophilic moieties of caffeic acid in Nrf2/Keap1 pathway activation in ovarian carcinoma cell lines. *Redox Biol.* Elsevier; 2015;4:48-59.

Song M, Kumaran MN, Gounder M, Gibbon DG, Nieves-neira W, Vaidya A, et al. Phase I trial of selenium plus chemotherapy in gynecologic cancers. 2019;150(3):478-86.

Swisher EM, Cohn DE, Goff BA, Parham J, Herzog TJ, Rader JS, et al. Use of complementary and alternative medicine among women with gynecologic cancers. *Gynecol. Oncol.* 2002;84(3):363-7.

Terese Winslow LLC. Normal Cells May Become Cancer Cells, Medical and Scientific Illustration [Internet]. 2014 [citado 30 de abril de 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.teresewinslow.com/#/cellular-scientific/>

Triano Sánchez R. Guía clínica de Cáncer de ovario [Internet]. 2019 [citado 26 de febrero de 2020]. Recuperado a partir de: <https://www--fisterra--com.us.debiblio.com/guias-clinicas/cancer-ovario/>

Vernieri C, Nichetti F, Raimondi A, Pusceddu S, Platania M, Berrino F, et al. Diet and supplements in cancer prevention and treatment: Clinical evidences and future perspectives. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* Elsevier; 2018;123(December 2016):57-73.

Vogelstein B, Kinzler KW. The Path to Cancer — Three Strikes and You're Out. *N. Engl. J. Med.* Massachusetts Medical Society; 11 de noviembre de 2015;373(20):1895-8.

Wang X, Jiang P, Wang P, Yang CS, Wang X, Feng Q. EGCG enhances Cisplatin sensitivity by regulating expression of the copper and cisplatin influx transporter CTR1 in ovary cancer. *PLoS One.* 2015;10(4):1-16.

Yeung KS, Gubili J, Mao JJ. Herb-Drug Interactions in Cancer Care. *Oncology (Williston Park).* 2018;32(10):516-20.

Zhang J, Liu J, Xu X, Li L. Curcumin suppresses cisplatin resistance development partly via modulating extracellular vesicle-mediated transfer of MEG3 and miR-214 in ovarian cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* Springer Berlin Heidelberg; 2017;79(3):479-87.

Zhang Z, Zhang H, Hu Z, Wang P, Wan J, Li B. Synergy of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and carboplatin in growth suppression of SKOV-3 cells. *Oncol. Lett.* 2014;8(3):1348-54.

Zhao L, Xing C, Sun W, Hou G, Yang G, Yuan L. Lactobacillus supplementation prevents cisplatin-induced cardiotoxicity possibly by inflammation inhibition. *Cancer Chemother. Pharmacol.* Springer Berlin Heidelberg; 2018;82(6):999-1008.

