

UNIVERSIDAD NORBERT WIENER

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE NUTRICIÓN HUMANA



**Universidad
Norbert Wiener**

**REVISIÓN CRÍTICA: EFECTO SOBRE LA PROLIFERACIÓN DE CÉLULAS
CANCEROSAS POR EL CONSUMO DE FITOQUIMICOS DE LAS NUECES EN
PACIENTES CON CÁNCER**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN NUTRICIÓN CLÍNICA CON MENCIÓN EN
NUTRICIÓN ONCOLÓGICA**

AUTOR

LIC. JUSELLY MERCEDES RAMOS VILLANUEVA

ASESOR

DRA. ANDREA LISBET BOHÓRQUEZ MEDINA

Código ORCID: 0000-0001-8764-8587

LIMA, 2022

RESUMEN

El cáncer como patología no es considerada como única, ya que de ella se derivan poco más de 200 tipos de cánceres y es una de las principales causas de muerte a nivel mundial. Para el 2020 se estimó un incremento a 19,3 millones de casos nuevos y 10 millones de muertes por cáncer. Respecto a Perú, los cánceres que presentaron mayor número de casos nuevos fueron cáncer de próstata, mama, estómago, colon y cervix, de los cuales tienen mayor tasa de mortalidad el cáncer de próstata, cervix y estómago. Aunque el cáncer se considera una enfermedad con base genética, la alimentación juega un rol cada vez más importante. Las revisiones citan compuestos bioactivos de los alimentos que cumplen funciones en el cuerpo que pueden promover la buena salud, como por ejemplo los fitoquímicos de la nueces, son de beneficio para enfermedades coronarias, reumatismo, diabetes mellitus, obesidad y ciertos tipos de cáncer; y que existe una correlación entre la ingesta regular de nueces y la disminución en la incidencia de cáncer.

Es por ello, que se decidió realizar esta revisión crítica con el objetivo de determinar los efectos de los componentes bioactivos de las nueces en la proliferación de células cancerosas en distintos tipos de cáncer. Se utilizó una metodología con los principios de la nutrición basada en la evidencia; se efectuó una búsqueda sistemática en Pubmed y Science Direct de las publicaciones de los últimos 5 años, que nos permitan responder la pregunta de investigación. Luego de la selección de estudios, se aplicó la herramienta CASPE para determinar el grado de recomendación y nivel de evidencia. Por último, se seleccionó el artículo con el mayor grado de evidencia y se desarrolló el comentario crítico con el objetivo de obtener un conglomerado de recomendaciones prácticas para los nutricionistas y profesionales de la salud.

Palabras clave: cáncer, componentes bioactivos, fitoquímicos, nueces.

ABSTRACT

Cancer is not a single disease, more than 200 types of cancer are derived from it and it is one of the main causes of death worldwide. By 2020, an increase to 19.3 million new cases and 10 million deaths from cancer was estimated. Regarding Peru, the cancers that presented the highest number of new cases were prostate, breast, stomach, colon and cervical cancer, of which prostate, cervical and stomach cancer have the highest mortality rate. Although cancer is considered a genetically based disease, diet plays an increasingly important role. The reviews cite bioactive compounds in foods that perform functions in the body that can promote good health, such as phytochemicals in walnuts, are beneficial for coronary heart disease, rheumatism, diabetes mellitus, obesity and certain types of cancer; and that there is a correlation between regular intake of nuts and reduced incidence of cancer.

That is why it was decided to carry out this critical review with the aim of determining the effects of the bioactive components of walnuts on the proliferation of cancer cells in different types of cancer. A methodology with the principles of evidence-based nutrition was used; A systematic search was carried out in Pubmed and ScienceDirect of the publications of the last 5 years, which allow us to answer the research question. After the selection of studies, the CASPE tool was applied to determine the degree of recommendation and level of evidence. Finally, the article with the highest degree of evidence was selected and the critical commentary was developed with the aim of obtaining a conglomerate of practical recommendations for nutritionists and health professionals.

Key words: cancer, bioactive components, phytochemicals, nuts.

INTRODUCCIÓN

El cáncer se ha vinculado como una enfermedad moderna, sin embargo se distingue desde la antigüedad en los cuerpos, cabe resaltar que en su momento era imposible el diagnóstico por la época. Las investigaciones científicas disponen que el cáncer comprende eventos genéticos, con cambios dinámicos dentro de la célula, en el estroma y en el ecosistema corporal. Las células cancerosas no siguen el patrón habitual, en el cual crecen y mueren por la regeneración celular, sino que, por el contrario, existe un crecimiento anormal y rápido que desencadena en la formación de tumores. Estos tumores pueden ser benignos (no cancerosos) o malignos (cancerosos); las malignas tienen tendencia a invadir otras zonas del cuerpo, proceso titulado como metástasis (1).

El cáncer como patología no es considerada como única, ya que de ella se derivan poco más de 200 tipos de cánceres, lo que dificulta su entendimiento; pero se tiene como base subyacente que son células anormales que se multiplican sin control. El inicio y la expansión de la enfermedad se asocia con múltiples causas y factores predisponentes, incluyendo la senilidad, justamente existen mayores casos de cáncer en personas con edades avanzadas convirtiendolo como un factor determinante, mutaciones epigenéticas o químicas, exposición a virus o a radiación, estilos de vida, alimentación, entre otros. Se puede concluir que el cáncer está determinada por los avances tecnológicos, hábitos de vida, lineamiento de alimentación, entre otros (1).

Las enfermedades no transmisibles en la actualidad son las que representan la principal causa de muertes a nivel mundial; dentro de estas se encuentra el cáncer, el cual está considerado como la principal causa de muerte en el humano y la principal limitante para aumentar la esperanza de vida en todo el mundo (2). Asimismo, en un contexto general la carga de la incidencia y mortalidad está aumentando de forma rápida a nivel mundial; lo que refleja el envejecimiento y

crecimiento de la población como factores determinantes en la prevalencia de las misma (3).

Para el 2018 se estimó que existirían 18,1 millones de casos nuevos y 9,6 millones de muertes por cáncer, y entre los primeros tipos de cáncer que generarían mayor números de casos nuevos y muertes de forma anual era el cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer de próstata (2). Para el 2020 se estimó un incremento a 19,3 millones de casos nuevos y 10 millones de muertes por cáncer. Respecto a su distribución, tanto en incidencia como en mortalidad, América concentra el 20.9% de incidencia y el 14.2% de mortalidad a nivel mundial (3).

Para el 2020, los cánceres con mayor incidencia fueron cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de próstata y cáncer de estómago (3). Respecto a Perú, los cánceres que presentaron mayor número de casos nuevos fueron cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de estómago, cáncer de colon y cáncer de cérvix, de los cuales los que presentan mayor tasa de mortalidad son el cáncer de próstata, cérvix y estómago (4).

Aunque el cáncer se considera una enfermedad con base genética, son muchos los factores etiológicos que presenta, puede ser genética, iatrogénicas y ambientales. Dentro de las ambientales se encuentra a la alimentación, la cual juega un rol cada vez más importante a medida que se van identificando nuevas interacciones entre nutriente y enfermedad neoplásica. Las investigaciones estiman que los alimentos pueden actuar como factores etiológicos o como factores protectores a su aparición. La evidencia científica es muy variable sobre la alimentación pero considera que una dieta adecuada podría prevenir la aparición de algunos tipos de tumores o contribuir en el tratamiento, considerandose como un factor ambiental modificable (5).

Las revisiones científicas actuales han detectado compuestos bioactivos dentro de los alimentos, que son sustancias químicas que se encuentran en pequeñas cantidades y que cumplen funciones en el cuerpo que pueden promover la buena salud. Muchos compuestos se encuentran en estudio para la prevención o tratamiento del cáncer, las enfermedades del corazón, entre otras. Los ejemplos de

compuestos bioactivos incluyen al licopeno, el resveratrol, los taninos, los indoles, a los lignanos, entre otros (5). Algunos de estos componentes pueden presentarse en mayor medida en forma de fitoquímicos. Se tiene evidencia que los componentes fitoquímicos de la nueces, son de beneficio para distintas enfermedades crónicas, tales como enfermedades coronarias, reumatismo, diabetes mellitus, obesidad y ciertos tipos de cáncer (6)(7). Además, hay estudios que muestran una correlación entre la ingesta regular de nueces y la reducción de la incidencia de cáncer. Es importante identificar los fitoquímicos y nutrientes que contiene este alimento, presenta contenido altos de polifenoles, proteínas, fibras, esteroides y ácidos grasos esenciales (8)(9). Sin embargo, en la actualidad no existe un consenso de los efectos que presentan estos fitoquímicos de la nuez frente a la proliferación de las células cancerosas de distintos cánceres.

La revisión crítica actual se fundamenta por la alta tasa de incidencia y de mortalidad de cáncer que se observa a nivel mundial y de continente. Por lo que el objetivo es determinar los efectos de los componentes bioactivos de las nueces en la proliferación de células cancerosas en distintos tipos de cáncer. Esta investigación se justifica por brindar información actualizada y motivar a los profesionales de nutrición sobre los posibles tratamientos y formas de prevenir el cáncer a partir de los fitoquímicos de las nueces. Finalmente, este estudio se transformará en referencia para nuevas investigaciones en beneficio de los pacientes con distintos tipos de cáncer.

CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO

1.1 Tipo de investigación

El tipo de investigación ejecutada es secundaria, por el tipo de revisión de la literatura científica basada en principios metodológicos y experimentales que seleccionan estudios cuantitativos y/o cualitativos, con el objetivo de dar solución a un problema planteado y previamente abordado por una investigación primaria.

1.2 Metodología

La metodología para la investigación cuenta con las 5 fases de la Nutrición Basada en Evidencias (NuBE) para el avance de la lectura crítica:

- a) **Formular la pregunta clínica y búsqueda sistemática:** Se procedió a estructurar y concretar la pregunta clínica que se relaciona con la estrategia PS, donde (S) es la situación clínica con los factores y consecuencias relacionados, de un tipo de paciente (P) con una enfermedad establecida. Asimismo, se desarrolló una búsqueda sistemática de la literatura científica vinculada con palabras clave que derivan de la pregunta clínica.

Con la finalidad de realizar la búsqueda bibliográfica se utilizaron como motores de búsqueda bibliográfica a Google Académico y BASE. Luego se procedió a realizar la búsqueda sistemática utilizando como bases de datos a Science Direct y Pubmed.

- b) **Fijar los criterios de elegibilidad y seleccionar los artículos:** Se determinaron los criterios para la elección de los artículos de acuerdo con la situación clínica formulada. Se incluyeron los estudios que evaluaban distintos tipos de cáncer en relación con el consumo de nueces, mientras que los

artículos que no incluían la evaluación consumo de nueces, editoriales, cartas al editor, estudios invitro y experimentales no fueron incluidos.

- c) **Lectura crítica, extracción de datos y síntesis:** Se empleó la herramienta para la lectura crítica CASPE que valoró cada artículo científico seleccionado según el tipo de estudio publicado.
- d) **Pasar de las pruebas (evidencias) a las recomendaciones:** Los artículos científicos que se evaluaron por CASPE son evaluados considerando un nivel de evidencia (tabla 1) y un grado de recomendación (tabla 2) para cada uno de ellos.

Tabla 1 - Nivel de Evidencia para evaluación de los artículos científicos

Nivel de Evidencia	Categoría	Preguntas que debe contener obligatoriamente
A I	Metaanálisis o Revisión sistemática	Preguntas del 1 al 7
A II	Ensayo clínico aleatorizado	Preguntas del 1 al 7
B I	Metaanálisis o Revisión sistemática	Preguntas del 1 al 5
B II	Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado	Preguntas del 1 al 3 y preguntas 6 y 7
B III	Estudios prospectivos de cohorte	Preguntas del 1 al 8
C I	Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado	Preguntas del 1 al 3 y pregunta 7
C II	Metaanálisis o Revisión sistemática	Preguntas del 1 al 4
C III	Estudios prospectivos de cohorte	Preguntas del 1 al 6

Tabla 2. Grado de Recomendación para evaluación de los artículos científicos

Grado de Recomendación	Estudios evaluados
-------------------------------	---------------------------

FUERTE	Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente las preguntas 1 al 7 o Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas 1 al 7, o Estudios de cohorte, que respondan consistentemente las preguntas 1 al 6
DEBIL	Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente la pregunta 6 o Ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados que respondan consistentemente la pregunta 7, Estudios de cohorte, que respondan consistentemente la pregunta 8.

e) **Aplicación y evaluación:** Luego de la búsqueda sistemática de la literatura científica y selección de un artículo que responda la pregunta clínica, se desarrolló el comentario crítico con referencias bibliográficas actuales con suficiente evidencia científica. Con la finalidad de su aplicación en la práctica clínica, se efectuaron recomendaciones para la práctica del profesional de la salud, específicamente para el nutricionista. Se recomienda la actualización de la revisión crítica dos años posteriores a su publicación.

1.3 Formulación de la pregunta clínica

Se identificó el tipo de paciente y su situación clínica para estructurar la pregunta clínica, descrita en la tabla 3.

Tabla 3. Formulación de la pregunta clínica

POBLACIÓN (Paciente)	Hombres y mujeres mayores de 18 años con distintos tipos de cáncer.
SITUACIÓN CLÍNICA	Efecto de la ingesta de metabolitos bioactivos (fitoquímicos) de las nueces en la proliferación de las células cancerosas.
La pregunta clínica es:	
- ¿Los metabolismos bioactivos de las nueces tienen efecto en la proliferación de las células cancerosas?	

1.4 Viabilidad y pertinencia de la pregunta

La pregunta clínica formulada es viable ya que se considera el estudio de una enfermedad como el cáncer que es de interés nacional y mundial ya sea por los casos y la tasa de mortalidad incrementada en los últimos años. Asimismo, la pregunta es pertinente debido a que existen estudios clínicos ejecutados a nivel internacional, lo cual genera una base bibliográfica completa sobre el tema a tratar.

1.5 Metodología de Búsqueda de Información

Con el objetivo de ejecutar la búsqueda bibliográfica se plantean las palabras claves (tabla 4), la estrategia de búsqueda (tabla 5) y se procede a la búsqueda de artículos científicos sobre estudios clínicos que respondan la pregunta clínica, mediante el uso de motores de búsqueda bibliográfica como Google Académico y BASE. Posterior a la identificación de los artículos científicos, se da la búsqueda sistemática de artículos, utilizando como bases de datos a Science Direct y Pubmed.

Tabla 4. Elección de las palabras clave

PALABRAS CLAVE	MeSH	ENTRY TERMS
Cáncer	Cancer "Neoplasms"[Mesh]	"Tumor" "Neoplasm" "Tumors" "Neoplasia" "Neoplasias" "Cancer" "Cancers" "Malignant Neoplasm" "Malignancy" "Malignancies" "Malignant Neoplasms" "Benign Neoplasms" "Benign Neoplasm"
Nueces	Nuts "Nuts"[Mesh]	"Walnuts" "Walnut"

	"Juglans"[Mesh]	"Juglans regia" "English Walnut" "English Walnuts" "Juglans nigra" "Black Walnut" "Black Walnuts"
Fitoquímicos	Phytochemical "Phytochemicals"[Mesh]	"Dietary Phytochemical" "Plant Bioactive Compound" "Dietary Phytochemicals" "Plant Bioactive Compounds" "Plant Biologically Active Compounds" "Plant-Derived Chemical" "Plant Bioactive Compounds" "Phytochemical" "Phytonutrient" "Plant-Derived Chemicals" "Plant Derived Chemicals" "Phytonutrients" "Plant Derived Compounds" "Plant-Derived Compound" "Plant Derived Compound"

Tabla 5. Estrategias de búsqueda en las bases de datos

Base de datos consultada	Fecha de la búsqueda	Estrategia para la búsqueda	N° artículos encontrados	N° artículos seleccionados
Sciendirect	17/01/2021	((("Tumor"[Title/Abstract] OR "Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Tumors"[Title/Abstract] OR "Neoplasia"[Title/Abstract] OR "Neoplasias"[Title/Abstract] OR "Cancer"[Title/Abstract]	74	1

Pubmed	17/01/2021	OR "Cancers"[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Malignancy"[Title/Abstract]] OR "Malignancies"[Title/Abstract]] OR "Malignant Neoplasms"[Title/Abstract]] OR "Benign Neoplasms"[Title/Abstract]] OR "Benign Neoplasm"[Title/Abstract]) AND ("Walnuts"[Title/Abstract] OR "Walnut"[Title/Abstract] OR "Juglans regia"[Title/Abstract] OR "English Walnut"[Title/Abstract] OR "English Walnuts"[Title/Abstract] OR "Juglans nigra"[Title/Abstract] OR "Black Walnut"[Title/Abstract] OR "Black Walnuts"[Title/Abstract])) AND (2016:2022[pdat])	26	9
TOTAL			124	10

Finalmente, luego de seleccionar los artículos científicos de las bases de datos descritos en la tabla 5, se desarrolló una ficha de recolección bibliográfica que contiene toda la información de cada artículo (tabla 6).

Tabla 6. Ficha de recolección de datos bibliográfica

Autor (es)	Título del artículo	Revista (año, volumen, número)	Link	Idioma	Método
Long, J. et al	"Nut Consumption and Risk of Cancer: A Meta-analysis of Prospective Studies" (10)	Cancer Epidemiology and Biomarkers Prev. 2020; 29 (3).	https://bit.ly/3qArQUp	Inglés	Recolección de la web
Cioccoloni, G. et al	"Phytosterols and phytostanols and the hallmarks of cancer in model organisms: A systematic review and meta-analysis" (11)	Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2022; 62 (5), 1145-1165	https://n9.cl/lf1qi	Inglés	Recolección de la web
López-Uriarte P et al.	"Nuts and oxidation: a systematic review" (12)	Nutr Rev. 2009; 67 (9): 497-508.	https://n9.cl/h7yne	Inglés	Recolección de la web
Machado de Souza, R. et al	"Nuts and Human Health Outcomes: A Systematic Review" (13)	Nutrients. 2017, 9, 1311.	https://bit.ly/2LVcDy2	Inglés	Recolección de la web
Hardman, W.E. et al.	"Dietary walnut altered gene expressions related to tumor growth, survival, and metastasis in breast Cancer patients: A pilot clinical trial" (14)	Nutrition Research. 2019; 82-94.	https://bit.ly/3oVH0mq	Inglés	Recolección de la web

Aune, D. et al	"Nut consumption and risk of cardiovascular disease, total cancer, all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies"(15)	BMC Medicine. 2016; 14(1).	https://bit.ly/35NYi1x	Inglés	Recolección de la web
Wu, L. et al	Nut consumption and risk of cancer and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Nutrition Reviews (16)	2015; 73(7), 409–425	https://bit.ly/39K0qVd	Inglés	Recolección de la web
Grosso, G. et al.	"Nut consumption on all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies" (17)	The American Journal of Clinical Nutrition. 2015; 101(4), 783–793.	https://bit.ly/3oSzPvY	Inglés	Recolección de la web
Van den Brandt, P and Schouten, L. J	"Relationship of tree nut, peanut and peanut butter intake with total and cause-specific mortality: a cohort study and meta-analysis" (18)	International Journal of Epidemiology. 2015 44(3), 1038–1049.	https://bit.ly/3qvywmE	Inglés	Recolección de la web
Chen, G. et al.	"Nut consumption in relation to all-cause and cause-specific mortality: a meta-analysis 18 prospective studies" (19)	Food & Function. 2017; 8(11), 3893–3905.	https://bit.ly/3nTizVt	Inglés	Recolección de la web

Zhang D. et al.	"Meta-analysis of the association between nut consumption and the risks of cancer incidence and cancer-specific mortality" (20)	Aging (Albany NY). 2020 2;12(11):10772-10794.	https://n9.cl/uj51a	Inglés	Recolección de la web
-----------------	---	---	---	--------	-----------------------

1.6 Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas

Posterior a la selección de los artículos científicos seleccionados (tabla 6) se evaluó la calidad de la literatura mediante la herramienta "Critical Appraisal Skills Programme España" (CASPe) (tabla 7).

Tabla 7. Análisis de los artículos seleccionados mediante la herramienta CASPE

Título del artículo	Tipo de investigación metodológica	Lista de chequeo empleada	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Nut Consumption and Risk of Cancer: A Meta-analysis of Prospective Studies	Systematic review and Meta-analysis	CASPE	A I	FUERTE
Phytosterols and phytostanols and the hallmarks of cancer in model organisms: A systematic review and meta-analysis	Systematic review and Meta-analysis	CASPE	A I	FUERTE
Nuts and oxidation: a systematic review	Systematic review	CASPE	A I	FUERTE
Nuts and Human Health Outcomes: A Systematic Review	Systematic review	CASPE	A I	FUERTE

Dietary walnut altered gene expressions related to tumor growth, survival, and metastasis in breast cancer patients: a pilot clinical trial	Ensayo clínico aleatorizado	CASPE	A II	FUERTE
Nut consumption and risk of cardiovascular disease, total cancer, all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies	Systematic review and meta-analysis	CASPE	A I	FUERTE
Nut consumption and risk of cancer and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis	Systematic review and meta-analysis	CASPE	A I	FUERTE
Nut consumption on all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies	Systematic review and meta-analysis	CASPE	A I	FUERTE
Relationship of tree nut, peanut and peanut butter intake with total and cause-specific mortality: a cohort study and meta-analysis	Systematic review and meta-analysis	CASPE	A I	FUERTE

Nut consumption in relation to all-cause and cause-specific mortality: a meta-analysis 18 prospective studies	Systematic review and meta-analysis	CASPE	A I	FUERTE
Meta-analysis of the association between nut consumption and the risks of cancer incidence and cancer-specific mortality	Systematic review and meta-analysis	CASPE	A I	FUERTE

CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO

2.1 Artículo para revisión

- a) **Título:** Nut Consumption and Risk of Cancer: A Meta-analysis of Prospective Studies
- b) **Revisor:** Licenciada Juselly Mercedes Ramos Villanueva
- c) **Institución:** Universidad Norbert Wiener, provincia y departamento de Lima-Perú
- d) **Dirección para correspondencia:** juselly.ramos.v@gmail.com
- e) **Referencia completa del artículo seleccionado para revisión:** Long, J. et al. Nut Consumption and Risk of Cancer: A Meta-analysis of Prospective Studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2020; 29: 565–573.
- f) **Resumen del artículo original:**

Antecedentes: Los estudios epidemiológicos han investigado la asociación entre el consumo de frutos secos y el riesgo de múltiples cánceres. Sin embargo, los hallazgos actuales son inconsistentes y no se ha extraído una conclusión definitiva de los estudios prospectivos. Por lo tanto, realizamos este metanálisis para evaluar la relación entre el consumo de frutos secos y el riesgo de cáncer.

Métodos: Se identificaron estudios prospectivos que informaban asociaciones entre la ingesta de frutos secos y el riesgo de todo tipo de cáncer mediante búsquedas en las bases de datos de Web of Science y PubMed hasta junio de 2019. Se extrajeron los cocientes de riesgo (RR) y los intervalos de confianza (IC) del 95 % y luego se combinaron entre los estudios utilizando un modelo de efectos aleatorios. Se modeló un análisis

de respuesta a la dosis mediante la realización de splines cúbicos restringidos cuando los datos estaban disponibles.

Resultados: Treinta y tres estudios que incluyeron más de 50 000 casos de cáncer fueron elegibles para el análisis. Al comparar la categoría más alta con la más baja de consumo de frutos secos, el alto consumo de frutos secos se asoció significativamente con un menor riesgo de cáncer en general (RR 1/4 0,90; IC 95 %, 0,85–0,95). El efecto protector del consumo de nueces fue especialmente evidente contra los cánceres del sistema digestivo (RR 1/4 0,83; IC 95 %, 0,77–0,89). Entre las diferentes clases de frutos secos, solo se obtuvo una asociación significativa para el consumo de frutos secos. También observamos una relación dosis-respuesta lineal entre el consumo de frutos secos y el cáncer: por cada 20 g/día de aumento en el consumo de frutos secos se relacionó con una disminución del 10 % (RR: 0,90; IC 95: 0,82–0,99) en el riesgo de cáncer.

Conclusiones: Nuestro análisis demostró una asociación inversa del consumo de nueces en la dieta con el riesgo de cáncer, especialmente para los cánceres del sistema digestivo.

Impacto: Este estudio destaca el efecto protector de las nueces contra el cáncer.

2.2 Comentario Crítico

El artículo titulado “Nut Consumption and Risk of Cancer: A Meta-analysis of Prospective Studies”, permite identificar al artículo como un metaanálisis de estudios prospectivos, conciso, claro, preciso sobre el contenido de la investigación. El título está ubicado en el encabezamiento, parte superior de la hoja, marcado con letra grande, lo que permite identificar las variables a estudiar en el artículo. Con el título podemos remarcar que es un estudio innovador y novedoso.

Respecto al resumen, este presenta 339 palabras, está estructurado por antecedentes, métodos, resultados y conclusiones. En el primer párrafo habla sobre

investigaciones epidemiológicas anteriores que no demuestran aún una asociación clara sobre el consumo de frutos secos y el riesgo de cáncer, por lo que motiva a hacer este metanálisis. En los siguientes párrafos detallan el tipo de método empleado, los resultados más relevantes de los estudios seleccionados y una breve conclusión.

Respecto a la metodología este es un meta análisis que se ejecutó de acuerdo a las pautas Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Los artículos seleccionados cumplían con los siguientes criterios: tenían diseño prospectivo, evaluaban la asociación entre la ingesta de frutos secos y el riesgo de cáncer, presentaban resultados de los cocientes de riesgos instantáneos (HR) o los cocientes de riesgos (RR) con sus intervalos de confianza (IC) del 95 %, los estudios debían proporcionar una medida cuantitativa de la ingesta, el número de casos y los años persona de seguimiento o el total de participantes para cada categoría. Y se excluyó los estudios retrospectivos de casos y controles, estudios transversales y estudios que informaron estadísticas o resultados insuficientes.

Respecto a la extracción de datos y evaluación de la calidad de los estudios, se extrajeron datos como apellido del primer autor, año de publicación, área de estudio, duración del seguimiento, sexo de los participantes, número de participantes y casos, método de evaluación dietética, los RR o HR, los IC al 95% y las dosis de consumo de frutos secos. La calidad del estudio se evaluó con la escala de calidad de Newcastle-Ottawa (NOS). Para el análisis estadístico, se empleó modelos de efecto aleatorios para determinar los RR y los IC al 95%, la heterogeneidad estadística se determina con la prueba Q e I^2 . Se efectuó análisis por subgrupos según el tipo de cáncer (cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, leucemia, linfoma no Hodgkin, cáncer hepático y cáncer de ovario), área geográfica, tiempo de seguimiento y calidad del estudio. Para la evaluación del análisis de dosis respuesta se estandarizó a unidades gramos por día (g/d) el consumo de frutos secos. El sesgo de publicación se evaluó mediante la prueba de Egger y las pruebas

de regresión de Begg, considerándose sesgo de publicación evidente cuando $p < 0.10$. Todos los análisis se realizaron con STATA versión 12.0.

Respecto a los resultados más relevantes de este metanálisis, se resalta que se hizo una selección de 33 estudios prospectivos, 28 eran estudios cohorte prospectivos y 5 estudios de cohortes de casos, donde incorporaron a 50 879 casos de cáncer estudiados. Los estudios seleccionados tuvieron un tiempo de seguimiento entre 5.7 y 30 años y, la mayoría de los estudios, utilizaron cuestionarios de frecuencia de alimentos en la evaluación dietética. Las puntuaciones de la escala de NOS de los estudios incluidos variaron de 6 a 9, con 19 estudios de alta calidad con una puntuación > 7 . Este tipo de estudio nos permite tener conclusiones de distintos estudios teniendo como base el mismo tema con diferentes metodologías; por lo que genera un incremento en el nivel estadístico de la comparación, combina resultados de estudios contradictorios y estima el efecto del tratamiento.

Se estimó que el RR para el consumo de frutos secos y menor riesgo de cáncer en general fue de 0.90; IC 95%: 0.85 – 0.95, $p < 0,001$ y con una heterogeneidad baja. De acuerdo a subgrupos, se identificó asociación inversamente significativa con el consumo de frutos secos y tipos de cánceres digestivos (RR: 0.83; IC 95%: 0.77 - 0.89; $p < 0.400$), ya sea cáncer colorrectal (RR: 0.81; IC 95%: 0.68 – 0.96), cáncer de páncreas (RR: 0.84; IC 95%: 0.73 – 0.98) y cáncer gástrico (RR: 0.79; IC 95%: 0.68 – 0.91); pero no con cánceres no digestivos (RR: 0.95; IC 95%: 0.89 - 1.02; $p < 0.036$), excepto con cáncer de pulmón (RR: 0.86; IC 95%: 0.81 – 0.91). También, se identificó que las nueces de árbol se asocian con menor riesgo de cáncer (RR: 0.86; IC 95%: 0.77 – 0.97). Respecto al efecto de dosis protectora significativo sobre el cáncer se manifestó al consumir más de 9 g de nueces todos los días (RR: 0.95; IC 95%: 0.91 – 0.99) y se asoció que el consumo de 20 g de nueces diarios disminuía en un 10 % el riesgo de cáncer general (RR: 0.90; IC 95%: 0.82 – 0.99). Los resultados por tiempo de seguimiento, demostraron que menos de 10 años de consumo de nueces no presentaba una disminución significativa en el riesgo de cáncer.

Dentro de la discusión del metanálisis en revisión, mencionan que la variedad de fitoquímicos que presenta las nueces, tales como fitoesteroles, quercetina, resveratrol, ácido elágico, tocoferoles, omega 3, omega 6, entre otros, son percibidos como inhibidores de la carcinogénesis, debido a las actividades antiinflamatorias y antioxidantes que tienen. Una revisión sistemática y metanálisis a nivel preclínico menciona que el b-sitosterol (SITO) es el fitoesterol más común en las nueces, está asociado con la inhibición la resistencia a la muerte celular, señalización proliferativa, inducción a la angiogénesis y a la la metástasis (11). Estos resultados son similares a la revisión sistemática de Lopez et al, donde confirma que las nueces son alimentos ricos en componentes bioactivos que pueden afectar la salud, y que a nivel in vitro donde se realizó la incubación de células con extractos de varios frutos secos podría inhibir la susceptibilidad oxidativa (12). También, Machado de Souza et al. y Hardman et al. en su metanálisis resalta que en un ensayo clínico donde se administró 42 g/d de nueces a hombres sanos durante seis semanas, mostró mejoras en las concentraciones de ácido linoleico y fosfato de piridoxal en los glóbulos rojos. El conglomerado de estudios ha demostrado que las nueces contiene antioxidantes como el ácido γ -linolénico y el alfa-tocoferol puede mejorar el perfil lipídico, reducir procesos inflamatorios y aterogénicos, disminuir la peroxidación lipídica y la mejora de la función endotelial (13)(14).

Por otro lado, los resultados de este estudio indicaron una disminución del riesgo de cáncer dependiente de la dosis, el riesgo de cáncer disminuía en un 10% por consumir 20 g/d de frutos secos. Este resultado es similar a la revisión sistemática y metanálisis de dosis respuesta de estudios prospectivos de Aune et al. donde se identifica que el consumo de 28 g/d de frutos secos se relaciona con un menor riesgo de presenta cáncer total (RR: 0.85; IC 95%: 0.76 – 0.94) (15). Asimismo, se obtuvo una relación inversamente significativa entre el consumo de frutos secos y el riesgo de cánceres digestivos. En la revisión sistemática y metanálisis de Wu et al., confirman la asociación del consumo de frutos secos y la disminución de riesgo de cáncer colorectal (RR: 0.76; IC 95%: 0.61 – 0.96) (16). Adicional a los hallazgos del metanálisis en revisión, en el año 2015 se publicó una revisión sistemática y metanálisis de estudios epidemiológicos sobre el efecto del consumo de frutos

secos sobre la mortalidad por diferentes causas, enfermedades cardiovasculares y por cáncer, donde se estimó una reducción significativa de riesgo de mortalidad por metanálisis de cáncer por consumo de frutos secos (RR: 0.86; IC 95%: 0.75 – 0.98 – I²: 16%) (17), también, en el metanálisis de Van den Brandt. P and Schouten, L. J se concluyó que el consumo de 20 g/d promedio de nueces fue relacionado con una menor mortalidad por cáncer, durante 10 años de seguimiento en hombres y mujeres 55-69 años de edad al inicio del estudio (RR: 0.79; IC 95%: 0.67 – 0.93; p: <0.002) (18). En el 2017 Chen et al. confirmaron en su metanálisis la relación no lineal entre el consumo de nueces y muerte de cáncer (RR: 0.87; IC 95%: 0.80 - 0.93; p = <0.20, I² = 26%) (19). Y para el 2020, Zhang G et al, como resultado de su metanálisis, mencionan que el aumentar la ingesta de nueces en 15 g/d puede reducir el riesgo de cáncer en un 11 % (RR = 0,89; IC 95 %, 0,83– 0,96; P = 0,005) (20).

Asimismo, un ensayo controlado aleatorio incluido demostró que el ácido elálgico de las nueces está asociado con la inhibición de la activación, proliferación y migración de células estrelladas pancreáticas, disminución de los niveles de insulina, siendo un factor importante en la tumorigénesis y progresión del adenocarcinoma pancreático. También, el metanálisis en revisión confirma que el contenido alto de fibra, polifenoles y grasas insaturadas, pueden aumentar la microbiota saludable, promoviendo el crecimiento de bifidobacterium y lactobacillus, suprimiendo inflamación gastrointestinal y carcinogénicas. Recordar que la fibra al fermentarse en un medio anaeróbico los principales productos son: ácidos grasos de cadena corta (AGCC), gases (hidrógeno, anhídrido carbónico y metano) y energía (10).

El artículo en revisión concluye con la asociación entre el consumo de nueces y la disminución del riesgo de cáncer, específicamente para cánceres del sistema digestivo. Asimismo, menciona el efecto protector de la nuez al consumir un mínimo de 9 g/d de nueces y el riesgo de cáncer disminuyó en un 10% por cada aumento de 20 g/d.

2.3 Importancia de los resultados

En la actualidad existen meta análisis con estimaciones resumidas más actualizadas de la asociación entre el consumo de frutos secos y el riesgo de cáncer. Los estudios evaluados son estudios prospectivos bien diseñados con una calidad relativamente alta, tamaño de muestra grande y seguimiento a largo plazo. Considerándolo prueba suficiente para afirmar que los componentes bioactivos de las nueces generan retardamiento en la proliferación de la células cancerosas, a su vez generando una disminución en la tasa de mortalidad en el paciente con cáncer.

2.4 Nivel de evidencia y grado de recomendación

De acuerdo a la incidencia de cáncer mundial y la ausencia de conclusiones respecto a alimentos funcionales con metabolitos bioactivos se considero evaluar el nivel de evidencia vinculado con la pregunta: ¿Los metabolito bioactivos de las nueces tienen efecto en las proliferación de las células cancerosas?.

Para obtener nuestro estudio de revisión, se empleó la herramienta CASPE; para determinar el grado y el nivel de evidencia por puntajes se determinó que los articulos que respondan a las preguntas 1 a 9 se catagorizan como FUERTE y para determinar el nivel de evidencia se clasificó con letras A,B,C donde A era un nivel de evidencia alto.

2.5 Respuesta a la pregunta

De acuerdo a la pregunta clínica formulada ¿Los metabolito bioactivos de las nueces tienen efecto en la proliferación de las células cancerosas?, la revisión sistemática seleccionada para responder la pregunta reporta que existen pruebas suficientes para determinar que el consumo de los metabolitos bioactivos de las nueces interfieren en la proliferación de las células cancerosas y en la tasa de mortalidad.

Asimismo, la publicación del artículo está en una revista Q1, los estudios evaluados son estudios prospectivos bien diseñados con una calidad relativamente alta, tamaño de muestra grande, seguimiento a largo plazo y baja heterogeneidad.

RECOMENDACIONES

Se recomienda:

1. Implementar el consumo de las nueces de forma preventiva y como intervención en pacientes con diagnóstico de cáncer. Dosis recomendada: >20 g/día.
2. Se recomienda efectuar ensayos clínicos con criterios de valoración de distintos tipos de cáncer para respaldar el beneficio de la ingesta de un tipo de fruto seco en específico para la prevención del cáncer y disminución de la mortalidad.
3. Ejecutar nuevos ensayos clínicos con un tipo de nuez en específico y un tipo de cáncer en específico en un tiempo determinado.
4. Educación nutricional para la población general sobre inclusión de alimentos oleaginosos en su dieta diaria. Se podría ejecutar capacitaciones a población de padres de preescolares y escolares, adultos jóvenes. Asimismo, se podría difundir flyer con información resumida y práctica.
5. Difundir de los resultados de la presente investigación a personal de salud, ya sea médicos o nutricionistas. Se puede publicar este artículo, o se puede ejecutar jornadas académicas universitarias o presentar la publicación en congresos sobre nutrición clínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Lopez M, Cardona A. Historia del cáncer y cáncer en la historia. Med. 2020; 42 (4) 528-562.
- (2) Bray F et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. Cancer J Clin. 2018; 68(6): 394-424.
- (3) GLOBOCAN. <https://gco.iarc.fr> [Internet]. Francia: 2020. [actualizado en enero del 2021; citado el 23 de enero de 2021]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/40-All-cancers-excluding-non-melanoma-skin-cancer-fact-sheet.pdf>
- (4) GLOBOCAN. <https://gco.iarc.fr> [Internet]. Francia: 2020. [actualizado en diciembre del 2020; citado el 17 de enero de 2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>
- (5) Requejo H. y Rubio C. Nutrición y cáncer. Nutr Hosp. 2015;32(Supl. 1):5-72.
- (6) Catanzaro E et al. Natural Products to Fight Cancer/ A Focus on Juglans regia. Toxins 2018, 10, 469.
- (7) Wilman Carrillo et al. Antiproliferative Activity of Walnut (Juglans regia L.) Proteins and Walnut Protein Hydrolysates. J Med Food. 2017; 1–5.
- (8) W. Elaine Hardman. Walnuts Have Potential for Cancer Prevention and Treatment in Mice. The Journal of Nutrition. 2014.
- (9) Hyunsook Kim et al. TRAMP Prostate Tumor Growth Is Slowed by Walnut Diets Through Altered IGF-1 Levels, Energy Pathways, and Cholesterol Metabolism. J Med Food. 2014, 17 (12) ; 1281–1286.
- (10) Long, J. et al. Nut Consumption and Risk of Cancer: A Meta-analysis of Prospective Studies. Cancer Epidemiology Biomarkers Prev. 2020; 29 (3).
- (11) Cioccoloni, G. et al. Phytosterols and phytostanols and the hallmarks of cancer in model organisms: A systematic review and meta-analysis. Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2020; 1–21.

- (12) López-Uriarte P et al. Nuts and oxidation: a systematic review. *Nutr Rev.* 2009; 67 (9): 497-508.
- (13) Machado de Souza, R. et al. Nuts and Human Health Outcomes: A Systematic Review. *Nutrients.* 2017, 9, 1311.
- (14) Hardman, W. E. et al. Dietary walnut altered gene expressions related to tumor growth, survival, and metastasis in breast Cancer patients: A pilot clinical trial. *Nutrition Research.* 2019; 82-94.
- (15) Aune, D. et al. Nut consumption and risk of cardiovascular disease, total cancer, all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMC Medicine.* 2016; 14(1).
- (16) Wu, L. et al. Nut consumption and risk of cancer and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews.* 2015; 73(7), 409–42
- (17) Grosso, G. et al. Nut consumption on all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2015; 101(4), 783–793
- (18) Van den Brandt, P and Schouten, L. J. Relationship of tree nut, peanut and peanut butter intake with total and cause-specific mortality: a cohort study and meta-analysis. *International Journal of Epidemiology.* 2015 44(3), 1038–1049
- (19) Chen, G. et al. Nut consumption in relation to all-cause and cause-specific mortality: a meta-analysis 18 prospective studies. *Food & Function.* 2017; 8(11), 3893–3905.
- (20) Zhang D. et al. Meta-analysis of the association between nut consumption and the risks of cancer incidence and cancer-specific mortality. *Aging (Albany NY).* 2020 2;12(11):10772-10794.

ANEXOS

Anexo 1 – CASPE

Título del artículo	Autor (es)	¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	¿Cuál es el resultado global de la revisión?	¿Cuál es la precisión del resultado/s?
Nut Consumption and Risk of Cancer: A Meta-analysis of Prospective Studies	Long, J. et al	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Phytosterols and phytostanols and the hallmarks of cancer in model organisms: A	Cioccoloni, G. et al	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

systematic review and meta-analysis								
Nuts and oxidation: a systematic review	López-Uriarte P et al.	SI						
Nuts and Human Health Outcomes: A Systematic Review	Machado de Souza, R. et al	SI						
Nut consumption and risk of cardiovascular disease, total cancer, all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies	Aune, D. et al	SI						
Nut consumption and risk of cancer and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis	Wu, L. et al	SI						
Nut consumption on all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: a systematic	Grosso, G. et al	SI						

review and meta-analysis of epidemiologic studies								
Relationship of tree nut, peanut and peanut butter intake with total and cause-specific mortality: a cohort study and meta-analysis	Van den Brandt, P and Schouten, L. J	SI						
Nut consumption in relation to all-cause and cause-specific mortality: a meta-analysis 18 prospective studies	Chen, G. et al	SI						
Meta-analysis of the association between nut consumption and the risks of cancer incidence and cancer-specific mortality	Zhang D. et al	SI						

Título del artículo	Autor (es)	¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	¿Se mantuvo el cegamiento a pacientes, clínicos y personal de estudio?	¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	¿Es muy grande el efecto del tratamiento?
Dietary walnut altered gene expressions related to tumor growth, survival, and metastasis in breast cancer patients: a pilot clinical trial	Hardman, W. E. et al	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI