



**Universidad
Norbert Wiener**

UNIVERSIDAD NORBERT WIENER

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

**REVISIÓN CRÍTICA “INFLUENCIA DEL CONSUMO DE FLAVONOIDES EN EL
CANCER DE HIGADO”**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN NUTRICIÓN CLÍNICA CON MENCIÓN EN
NUTRICIÓN ONCOLÓGICA**

AUTOR

PATRICIA DEL CARMEN PASCO ROSADO

ASESOR

Mg. MICHELLE FATIMA LOZADA URBANO

LIMA, 2021

DEDICATORIA

A mis padres, por ser ellos los principales motores que apoyaron mi educación, a mi esposo e hija, por confiar y creer en mí y en mis expectativas profesionales, apoyándome siempre para alcanzar mis objetivos propuestos.

AGRADECIMIENTO

A Dios, por permitirme tener vida, salud y por darme la fuerza necesaria para continuar con mi proceso de superación profesional.

A la docente y asesora, por su paciencia y comprensión que llevaron a la culminación de este trabajo y por consiguiente a cumplir mi meta profesional.

A la Universidad Norbert Wiener y al equipo que conforma la Segunda Especialidad en Nutrición Clínica, por las enseñanzas impartidas, por sus valiosos conocimientos, por su dedicación y apoyo incondicional que nos permitió crecer como profesionales.

DOCUMENTO DE APROBACIÓN DEL ASESOR

DOCUMENTO DEL ACTA DE SUSTENTACIÓN

ÍNDICE

	Página
INTRODUCCIÓN	10
CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO	13
1.1. Tipo de investigación	13
1.2. Metodología	13
1.3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Población-Situación Clínica)	15
1.4. Viabilidad y pertinencia de la pregunta	16
1.5. Metodología de búsqueda de información	16
1.6. Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas	25
CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO	28
2.1. Artículo para revisión	28
2.2. Comentario crítico	30
2.3. Importancia de los resultados	33
2.4. Nivel de evidencia y grado de recomendación	33
2.5. Respuesta a la pregunta	34
RECOMENDACIONES	35
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
ANEXOS	41

RESUMEN

El cáncer de hígado es el sexto tipo de cáncer con mayor índice de mortalidad, siendo el carcinoma hepatocelular el más común representando el 90% de todos los casos, el cual se origina en las células llamadas hepatocitos. La presente investigación secundaria titulada revisión crítica: Influencia del consumo de flavonoides en el cáncer de hígado, planteó como objetivo determinar la influencia del consumo de flavonoides en el cáncer de hígado. La pregunta clínica fue: ¿Cómo influye el consumo de flavonoides en pacientes con afecciones hepáticas y cáncer de hígado? Se utilizó la metodología Nutrición Basada en Evidencia (NuBE). La búsqueda de información se realizó en Pubmed, Scielo, Wiley, Science Direct, Google scholar y Taylor & Francis, encontrando 52 artículos, siendo seleccionados 23 que han sido evaluados por la herramienta para lectura crítica CASPE, seleccionándose finalmente el artículo titulado como Autofagia: un objetivo terapéutico potencial de los polifenoles en el carcinoma hepatocelular, el cual posee un nivel de evidencia A II y grado de recomendación fuerte, de acuerdo a la expertise del investigador. El comentario crítico permitió concluir que los flavonoides tienen efectos antioxidantes, antiinflamatorios, inactivadores de carcinógenos, antiproliferativos, inductores de la detención del ciclo celular, apoptóticos, antiangiogénicos, moduladores de la autofagia y reversión de múltiples fármacos, además, ayudan a prevenir y tratar varios tipos de cáncer incluidos el carcinoma hepatocelular.

Palabras clave: carcinoma hepatocelular, cáncer de hígado, flavonoides, alimentación

ABSTRACT

Liver cancer is the sixth type of cancer with the highest mortality rate, with hepatocellular carcinoma the most common, representing 90% of all cases, which originates in cells called hepatocytes. The present secondary investigation entitled critical review: Influence of flavonoid consumption in liver cancer, set out as an objective to determine the influence of flavonoid consumption in liver cancer. The clinical question was: How does the consumption of flavonoids influence patients with liver disease and liver cancer? The Evidence-Based Nutrition (NuBE) methodology was used. The information search was carried out In Pubmed, Scielo, Wiley, Science Direct, Google Scholar and Taylor & Francis, finding 52 articles, 23 of which were selected that have been evaluated by the CASPE critical reading tool, finally selecting the article titled Autophagy: a potential therapeutic target of polyphenols in hepatocellular carcinoma, which has a level of evidence A II and a Strong Recommendation Grade, according to the expertise of the researcher. The critical comment allowed to conclude that flavonoids have antioxidant, anti-inflammatory, carcinogen-inactivating, antiproliferative, inducing cell cycle arrest, apoptotic, anti-angiogenic, autophagy modulators and multi-drug reversal effects, in addition, they help prevent and treat various cancers including hepatocellular carcinoma.

Key words: hepatocellular carcinoma, liver cancer, flavonoids, diet

INTRODUCCIÓN

La presente investigación está enfocada en el estudio de los beneficios de los flavonoides frente al cáncer de hígado. Dando inicio con una breve reseña del cáncer de hígado, los flavonoides al igual que la justificación y objetivo del estudio.

En el primer capítulo se explica la metodología utilizada por el investigador en la búsqueda, revisión y selección de los artículos que abordan el estudio de los efectos de los flavonoides en el cáncer de hígado. En este capítulo se encuentra la tabla 1 que define el nivel evidencia de los artículos, la tabla 2 que expresa el grado de recomendación y la tabla 3, donde se formuló la pregunta clínica de la investigación. La tabla 4 contiene las palabras claves utilizadas para la búsqueda de los artículos y la tabla 5 muestra las diversas bases de datos consultadas para la recuperación de artículos. Finalmente, las tablas 6 y 7 contienen la información de los artículos seleccionados y revisados a través de la herramienta CASPe.

Por último, se presenta el capítulo II en donde se realizó el desarrollo del comentario crítico del artículo elegido, en donde es posible evidenciar toda la información resumida del artículo y los comentarios realizados por el investigador sobre la información encontrada, así como la contrastación con otras investigaciones y la opinión de otros autores que también investigaron el tema planteado.

Asimismo, se presenta la importancia del estudio, conclusiones y recomendaciones para los profesionales de la salud, comunidad científica y población en general, debido a la implicancia que tiene esta enfermedad en la calidad de vida de los pacientes.

A continuación, se presentan algunas estadísticas de prevalencia de esta enfermedad en el Perú y el mundo, así como sus factores de riesgo y una posible contribución de la mejora de la calidad de vida de los pacientes por medio del consumo de flavonoides presentes en alimentos naturales.

La presente investigación está dirigida al estudio de los flavonoides, los cuales son metabolitos secundarios originados en plantas, como las bayas, cítricos y otros, clasificados dentro de los compuestos polifenólicos. Estos se encuentran presentes en las hierbas medicinales, verduras y frutas, algunas de las cuales tienen efectos protectores significativos sobre la lesión hepática causada por varios factores, ya que pueden mejorar las funciones antioxidantes del hígado al aumentar el nivel de superóxido dismutasa, glutatión s-transferasa y glutatión peroxidasa, mejorar la sensibilidad a la insulina e inhibir la activación de las células estrelladas hepáticas al regular las actividades de las enzimas, entre otras cosas. ^{1,2}

Esta investigación se justificó desde la necesidad de identificar compuestos (y los alimentos en los que se presentan) que aporten beneficios y ayuden a mejorar las condiciones de los pacientes que padecen de lesiones hepáticas y cáncer de hígado, con la finalidad de que puedan ser considerados por la comunidad científica y por los profesionales de la salud al momento de realizar las intervenciones y recomendaciones nutricionales a sus pacientes y al público en general.

Este trabajo se justifica también desde la necesidad de contribuir profesionalmente a reducir la morbimortalidad relacionada al cáncer de hígado, fomentando hábitos y estilos de vida saludables como alimentación balanceada, actividad física regular, mantenimiento de un peso corporal saludable, entre otros. Finalmente, este trabajo se convertirá en referencia para nuevos estudios en beneficio de los pacientes con lesiones hepáticas y cáncer de hígado.

El objetivo de este trabajo es determinar la influencia del consumo de flavonoides en el cáncer de hígado.

CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO

1.1 Tipo de investigación

Investigación de tipo secundaria, debido al proceso de revisión de la literatura científica basada en principios metodológicos y experimentales que selecciona estudios cuantitativos y/o cualitativos, con la finalidad de dar respuesta a un problema planteado y previamente abordado por una investigación primaria.

1.2 Metodología

La metodología para la investigación se realizará según las 5 fases de la Nutrición Basada en Evidencias (NuBE) para el desarrollo 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 Dimensium.

Luego se procedió a realizar la búsqueda sistemática utilizando bases de datos como: Science Direct, Pubmed, Scielo, Dialnet, Redalyc, Wiley, Google Scholar, Taylor & Francis, MDPI. En donde se utilizaron como palabras claves: Liver cancer and flavonoids, Prevention of liver cancer, Hepatocellular carcinoma, afecciones hepáticas, entre otras. De la búsqueda realizada se encontraron 52 artículos de los cuales posterior a una revisión preliminar sólo fueron seleccionados 23, los cuales fueron analizados por medio del CASPe y análisis del cual fue posible seleccionar a la investigación titulada: "Autofagia: un objetivo terapéutico potencial de los polifenoles en el carcinoma hepatocelular"

- b) **Fijar los criterios de elegibilidad y seleccionar los artículos:** se fijaron los criterios para la elección preliminar de los artículos de acuerdo con la situación clínica establecida. Considerando las fechas de publicación, idioma español o inglés, afecciones hepáticas y uso de flavonoides dietéticos.
- c) **Lectura crítica, extracción de datos y síntesis:** mediante la aplicación de la herramienta para la lectura crítica CASPE se valoró cada uno de los artículos científicos seleccionados anteriormente, 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 9
A II	Revisiones y estudios prospectivos de cohorte	Preguntas del 1 al 8
A III	Estudios Experimentales	Preguntas del 1 al 9
B I	Metaanálisis o Revisión sistemática	Preguntas del 1 al 3 y del 9 al 10
B II	Revisiones y estudios prospectivos de cohorte	Preguntas del 1 al 5 y la 8
B III	Estudios Experimentales	Preguntas del 1 al 6 y pregunta 9
C I	Metaanálisis o Revisión sistemática	Preguntas del 1 al 3 y preguntas 8 y 9
C II	Revisiones y estudios prospectivos de cohorte	Preguntas del 1 al 4
C III	Estudios Experimentales	Preguntas del 1 al 5

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

Grado de Recomendación	Estudios evaluados
FUERTE	Metaanálisis o Revisión sistemática que respondan consistentemente a las preguntas: 1,4,6 y 9 Revisiones y estudios prospectivos de cohorte que respondan consistentemente a las preguntas:1,2,4,5,8 Estudios Experimentales que respondan consistentemente a las preguntas: 2, 6,7,10
DEBIL	Metaanálisis o Revisión sistemática que respondan consistentemente a las preguntas: 1,2 Revisiones y estudios prospectivos de cohorte que respondan consistentemente a las preguntas: 1,3 Estudios Experimentales que respondan consistentemente a las preguntas: 1,3

e) **Aplicación, evaluación y actualización continua:** de acuerdo con la búsqueda sistemática de la literatura científica y selección de un artículo que responda la pregunta clínica, se procedió a desarrollar el comentario crítico según la experiencia profesional sustentada con referencias bibliográficas actuales; para su aplicación en la práctica clínica, su posterior evaluación y la actualización continua al menos cada dos años calendarios.

1.3 Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Población-Situación Clínica)

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

Tabla 3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS

POBLACIÓN (Paciente)	Pacientes adultos con enfermedades hepáticas consideradas factores de riesgo del cáncer de hígado.
-----------------------------	--

SITUACIÓN CLÍNICA	Pacientes que padezcan infecciones crónicas del virus de hepatitis B y C, enfermedad de hígado graso no alcohólico, cirrosis hepática, así como otras patologías como la diabetes, obesidad y el tabaquismo que pueden conllevar al desarrollo de cáncer de hígado.
La pregunta clínica es: ¿Cómo influye el consumo de flavonoides en pacientes con afecciones hepáticas y cáncer de hígado?	

1.4 Viabilidad y pertinencia de la pregunta

La pregunta formulada es viable en vista de que diversidad de afecciones hepáticas pueden dar origen al desarrollo de cáncer de hígado, al igual que otras enfermedades no transmisibles como la obesidad y la diabetes; por lo que es de vital importancia indagar acerca de los beneficios que aportan los flavonoides presentes en los alimentos naturales en la salud de los pacientes con estas enfermedades. En este sentido, existen diversas investigaciones que abordan las propiedades de los flavonoides y los efectos que tienen sobre las enfermedades hepáticas y el cáncer de hígado, por lo que se considera viable y pertinente abordar el tema en cuestión.

1.5 Metodología de Búsqueda de Información

Con la finalidad de realizar la búsqueda bibliográfica se describe las palabras clave (tabla 4), las estrategias 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 Dimensiums.

Luego del hallazgo de los artículos científicos, se procedió a realizar la búsqueda sistemática de artículos a manera precisa y no repetitiva utilizando como bases de datos a Science Direct, Pubmed, Scielo, Dialnet, Redalyc.

Tabla 4. Elección de las palabras clave

PALABRAS CLAVE	INGLÉS	PORTUGUÉS	SIMILARES
Cáncer de hígado	Liver cancer	Câncer de fígado	Hepatocarcinoma
Nutrición	nutrition	nutrição	Nutrientes
Alimentación	feeding	alimentando	Alimentos
Carcinoma hepatocelular	Hepatocellular carcinoma	Carcinoma hepatocelular	Cáncer de hígado
Hepatoprotector	Hepatoprotective	Hepatoprotetor	Protección del hígado
Flavonoides	Flavonoids	Flavonóides	
Prevención del cáncer de hígado	Prevention of liver cancer	Prevenção de câncer de fígado	Hepatoprotección

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
Pubmed	15/02/2021	Liver cancer and flavonoids, Hepatocellular carcinoma, afecciones hepáticas	8	1
Science direct	15/02/2021	Liver cancer and flavonoids, Prevention of liver cancer	12	6
Wiley	16/02/2021	Liver cancer and flavonoids	7	3
Scielo	16/02/2021	Liver cancer and flavonoids, afecciones hepáticas	1	0
Google Scholar	17/02/2021	Liver cancer and flavonoids,	10	4

		afecciones hepáticas		
Taylor & Francis	17/02/2021	Liver cancer and flavonoids	2	0
MDPI	17/02/2021	Liver cancer and flavonoids, Prevention of liver cancer	11	6
Pubmed	22/02/2021	Liver cancer and flavonoids	3	3
TOTAL			52	23

Una vez seleccionados los artículos científicos de las bases de datos descritos en la tabla 5, se procedió a desarrollar una ficha de recolección bibliográfica que contiene 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
Estefanny Ruiz García, Eliana Alviárez Gutiérrez, Fabiana Cristina Silveira Alves de Melo, Rômulo Dias Novaes, Reggiani Vilela Gonçalves ³	Efectos de los flavonoides sobre el carcinoma hepatocelular en modelos murinos: una revisión sistemática	Revisar Complemento basado en Evid Alternat Med . 28 de febrero de 2018;	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29681978/	Inglés	Web de la base de datos
Mariam Abotale, Samson Mathews Samuel, Elizabeth	Flavonoides en cáncer y apoptosis	Cánceres 2019, 11 (1), 28	https://www.mdpi.com/2072-6694/11/1/28	Inglés	Web de la base de datos

Varghese, Sharon Varghese, Peter Kubatka, Alena Liskova y Dietrich Büsselberg. ⁴					
Lin Wan Jian-Guo Jiang. ¹	Efectos protectores de los flavonoides de origen vegetal sobre la lesión hepática	Revista de alimentos funcionales Volumen 44, mayo de 2018, páginas 283-291	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1756464618301014	Inglés	Web de la base de datos
Paolino Ninfali, Elena Antonini, Alessandra Frati, Emanuele - Salvatore Scarpa. ⁵	C - glucosilo flavonoides de Beta vulgaris Cicla y betalaínas de Beta vulgaris rubra: actividades antioxidantes, anticancerígenas y antiinflamatorias: una revisión	Investigación en Fitoterapia Volumen 31, Número 6 pag. 871-884	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ptr.5819	Inglés	Web de la base de datos
Meimei Wu, Chunli Wang, Chutian Mai, Jiannan Chen, Xiaoping Lai, Lian He, Song Huang, Xiaojun Zhang. ⁶	Los flavonoides de la fruta Livistona chinensis mejoran la lesión hepática aguda inducida por LPS / D-GalN al inhibir el estrés oxidativo y la inflamación	Revista de alimentos funcionales Volumen 61, octubre 2019, 103460	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1756464619303846	Inglés	Web de la base de datos
Lanlan Ge, Jiemei Li, Haoqiang Wan, Keda Zhang, Weigang Wu, Xiaoting Zou,	Nuevos flavonoides de botones florales de Lonicera japonica y validación de su actividad	Cultivos y productos industriales Volumen 125, 1 de diciembre de 2018, páginas 114-122	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0926669018307714	Inglés	Web de la base de datos

Shiping Wu, Boping Zhou, Jun Tian y Xiaobin Zeng. ⁷	antihepatoma y hepatoprotectora en estudios in vitro				
A. Berenice Aguilar- Guadarrama y María Yolanda Ríos. ⁸	Flavonoides, esteroles y lignanos de Cochlospermum vitifolium y su relación con su actividad hepática	Moléculas 2018, 23 (8), 1952;	https://www.mdpi.com/1420-3049/23/8/1952	Inglés	Web de la base de datos
Huimin Li, Dengzhao Jiang, Lei Zhang y Jiazhong Wu. ⁹	Inhibición del crecimiento tumoral de células HepG2 de carcinoma hepatocelular humano en un modelo de xenoinjerto de ratón desnudo por los flavonoides totales de Arachniodes exilis	Volumen 2017	https://www.hindawi.com/journals/ecam/2017/5310563/	Inglés	Web de la base de datos
Hengping Li, Xiaolei Zhang, Weixing Wang. ¹⁰	La actividad anticancerosa de la 5, 7- dimetoxiflavona contra la línea celular de cáncer de hígado HepG2 implica apoptosis, generación de ROS y detención del ciclo celular. 32	AJOL. Vol. 14 No. 4 (2017)	https://www.ajol.info/index.php/ajtcam/article/view/159762	Inglés	Web de la base de datos

Jianhua Xie, Wenjie Wang, Caijun Dong, Lixin Huang, Hui Wang Chang Li, Shaoping Nie Mingyong Xie. ¹¹	Efecto protector de los flavonoides de las hojas de Cyclocarya paliurus contra la lesión hepática aguda inducida por tetracloruro de carbono en ratones	Toxicología alimentaria y química Volumen 119, septiembre de 2018, páginas 392-399	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278691518300164	Inglés	Web de la base de datos
Jung Hee Shin, Ji Hye Jung. ¹²	Enfermedad del hígado graso no alcohólico y flavonoides: perspectivas actuales	Clínicas e Investigación en Hepatología y Gastroenterología Volumen 41, Número 1, febrero de 2017, páginas 17-24	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2210740116301000	Inglés	Web de la base de datos
Yutong He, Zijing Xia, Deqing Yu, Jiankang Wang, Liang Jin, Demin Huang, Xiaoli Ye, Xuegang Li, Baoshun Zhang. ¹³	Efectos hepatoprotectores y relación estructura-actividad de cinco flavonoides frente a insuficiencia hepática aguda inducida por lipopolisacárido / d-galactosamina en ratones	Inmunofarmacología internacional Volumen 68, marzo de 2019, páginas 171-178	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576918309251	Inglés	Web de la base de datos
Tunyu Jian, Xiaoqin Ding, Yuexian Wu, Bingru Ren, Weilin Li, Han Lv y Jian Chen. ¹⁴	Efecto hepatoprotector de los flavonoides de las hojas de níspero en la enfermedad del hígado graso no alcohólico inducida	En t. J. Mol. Sci. 2018, 19 (10), 3005;	https://www.mdpi.com/1422-0067/19/10/3005	Inglés	Web de la base de datos

	por PM 2.5 mediante la regulación de las vías IRs-1 / Akt y CYP2E1 / JNK				
Yanan Ma, Wanshui Yang, Tracey G Simon, Stephanie A. Smith-Warner, Teresa T Fung, Jing Sui, Dawn Chong, Trang VoPham, Jeffrey A. Meyerhardt, Deliang Wen, Edward L. Giovannucci, Andrew T Chan, Xuehong Zhang. 15	Patrones dietéticos y riesgo de carcinoma hepatocelular entre hombres y mujeres de EE. UU.	Hepatología . Agosto de 2019; 70 (2): 577-586	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30506561/	Ingles	Web de la base de datos
Shao - Ru Chen, Hong - Cong Qiu, Yang Hu, Ying Wang, Yi - Tao Wang. ¹⁶	La medicina herbaria se ofrece como una opción terapéutica de iniciativa para el tratamiento del carcinoma hepatocelular	Investigación en Fitoterapia Volumen 30, Número 6 pag. 863-877	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.5594	Ingles	Web de la base de datos
Enxiang Zhang, Shutao Yin, Shuang Zhao, Chong Zhao, Mingzhu Yan, Fan de Lihong, Hongbo Hu. ¹⁷	Efectos protectores de la glicumarina en enfermedades hepáticas	Investigación en Fitoterapia Volumen 34, Número 6 pag. 1191-1197	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.6598	Ingles	Web de la base de datos

<p>Xing Liu, Aileen Baecker, Ming Wu⁴, Jin-Yi Zhou⁴, Jie Yang⁴, Ren-Qiang Han, Pei-Hua Wang, Ai-Min Liu, Xiaoping Gu, Xiao-Feng Zhang, Xu-Shan Wang, Ming Su, Xu Hu, Zheng Sun, Gang Li, Zi-Yi Jin, Su Yon Jung, Lina Mu, Na He, Qing-Yi Lu, Liming Li, Jin-Kou Zhao, y Zuo-Feng Zhang. ¹⁸</p>	<p>Consumo de ajo crudo y riesgo de cáncer de hígado: un estudio de casos y controles basado en la población en el este de China</p>	<p>Nutrientes 2019, 11 (9), 2038;</p>	<p>https://www.mdpi.com/2072-6643/11/9/2038</p>	<p>Ingles</p>	<p>Web de la base de datos</p>
<p>Jae-Kyung Heo, Phi-Hung Nguyen, Won Cheol Kim, Nguyen Minh Phuc and Kwang-Hyeon Liu. ¹⁹</p>	<p>Efecto inhibidor de las selaginellas de Selaginella tamariscina (Beauv.) Spring contra el citocromo P450 y las isoformas de uridina 5'-difosfoglucuronosil transferasa en microsomas hepáticos humanos</p>	<p>Moléculas 2017, 22 (10), 1590;</p>	<p>https://www.mdpi.com/1420-3049/22/10/1590</p>	<p>Ingles</p>	<p>Web de la base de datos</p>
<p>Priyanka Saha, Anupam Das Talukdar, Rajat Nath, Satyajit D.</p>	<p>Papel de los fenólicos naturales en la hepatoprotección:</p>	<p>Front Pharmacol. 2019; 10: 509.</p>	<p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/article</p>	<p>Ingles</p>	<p>Web de la base de datos</p>

Sarker, Lutfun Nahar, Jagajjit Sahu and Manabendra Dutta Choudhury. ²⁰	revisión y análisis mecanicistas de la red reguladora de genes asociados		es/PMC6543890/		
Bushra Sultana, Sadaf Yaqoob, Zohaib Zafar, Haq Nawaz Bhatti. ²¹	Escalada del mal funcionamiento del hígado: un paso hacia el conocimiento de las hierbas	J Ethnopharmacol . 2018 24 de abril; 216: 104-119.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29309862/	Ingles	Web de la base de datos
Fatemeh Naeini, Zahra Namkhah, Alireza Ostadrahimi, Helda Tutunchi, Mohammad Javad Hosseinzadeh-Attar. ²²	Una revisión sistemática integral de los efectos de la naringenina, un flavonoide derivado de los cítricos, sobre los factores de riesgo de la enfermedad del hígado graso no alcohólico	Adv Nutr . 2020 2 de septiembre; nmaa106	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32879962/	Ingles	Web de la base de datos
Sha Li, Hor Yue Tan, Ning Wang, Fan Cheung, Ming Hong y Yibin Feng. ²³	El potencial y el mecanismo de acción de los polifenoles en el tratamiento de enfermedades hepáticas	Oxid Med Cell Longev. 2018; 2018: 8394818.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5817364/	Inglés	Web de la base de datos
Chandramohan Kiruthiga, Kasi Pandima Devi 1, , Seyed M. Nabavi and Anupam Bishayee. ²⁴	Autofagia: un potencial objetivo terapéutico de Polifenoles en el carcinoma hepatocelular	Cancers 2020, 12, 562	https://www.mdpi.com/2072-6694/12/3/562	Inglés	Web de la base de datos

1.6 Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas

A partir de los artículos científicos seleccionados (tabla 6) se evaluó la calidad de la literatura mediante la lista de chequeo de “Critical Appraisal Skills Programme España” (CASPe) (tabla 7).

Tabla 7. Análisis de los artículos mediante la lista de chequeo CASPE

Título del artículo	Tipo de investigación metodológica	Lista de chequeo empleada	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Efectos de los flavonoides sobre el carcinoma hepatocelular en modelos murinos: una revisión sistemática. ³	Revisión sistemática	Caspe	BI	Fuerte
Flavonoides en cáncer y apoptosis. ⁴	Review	Caspe	CII	Débil
Efectos protectores de los flavonoides de origen vegetal sobre la lesión hepática. ¹	Review	Caspe	CII	Débil
C - glucosilo flavonoides de Beta vulgaris Cicla y betalainas de Beta vulgaris rubra: actividades antioxidantes, anticancerígenas y antiinflamatorias: una revisión. ⁵	Review	Caspe	CII	Débil
Los flavonoides de la fruta Livistona chinensis mejoran la lesión hepática aguda inducida por LPS / D-GalN al inhibir el estrés oxidativo y la inflamación. ⁶	Estudio experimental	Caspe	AIII	Débil
Nuevos flavonoides de botones florales de Lonicera japonica y validación de su actividad antihepatoma y hepatoprotectora en estudios in vitro. ⁷	Estudio experimental	Caspe	AIII	Débil
Flavonoides, esteroides y lignanos de Cochlospermum	Estudio experimental	Caspe	CIII	Débil

vitifolium y su relación con su actividad hepática. ⁸				
Inhibición del crecimiento tumoral de células HepG2 de carcinoma hepatocelular humano en un modelo de xenoinjerto de ratón desnudo por los flavonoides totales de <i>Arachniodes exilis</i> . ⁹	Estudio experimental	Caspe	CIII	Débil
La actividad anticancerosa de la 5, 7-dimetoxiflavona contra la línea celular de cáncer de hígado HepG2 implica apoptosis, generación de ROS y detención del ciclo celular. ¹⁰	Estudio experimental	Caspe	CIII	Débil
Efecto protector de los flavonoides de las hojas de <i>Cyclocarya paliurus</i> contra la lesión hepática aguda inducida por tetracloruro de carbono en ratones. ¹¹	Estudio experimental	Caspe	CIII	Débil
Enfermedad del hígado graso no alcohólico y flavonoides: perspectivas actuales. ¹²	Revisión	Caspe	CII	Débil
Efectos hepatoprotectores y relación estructura-actividad de cinco flavonoides frente a insuficiencia hepática aguda inducida por lipopolisacárido / d- galactosamina en ratones. ¹³	Estudio experimental	Caspe	CIII	Débil
Efecto hepatoprotector de los flavonoides de las hojas de níspero en la enfermedad del hígado graso no alcohólico inducida por PM 2.5 mediante la regulación de las vías IRs-1 / Akt y CYP2E1 / JNK. ¹⁴	Estudio experimental	Caspe	CIII	Débil
Patrones dietéticos y riesgo de carcinoma hepatocelular entre hombres y mujeres de EE. UU. ¹⁵	Estudio de cohortes prospectivo	Caspe	AI	Débil
La medicina herbaria se ofrece como una opción terapéutica de iniciativa para	Revisión	Caspe	CII	Débil

el tratamiento del carcinoma hepatocelular. ¹⁶				
Efectos protectores de la glicumarina en enfermedades hepáticas. ¹⁷	Revisión	Caspe	CII	Débil
Consumo de ajo crudo y riesgo de cáncer de hígado: un estudio de casos y controles basado en la población en el este de China. ¹⁸	Estudio de casos y controles	Caspe	AIII	Débil
Efecto inhibitor de las selaginellas de Selaginella tamariscina (Beauv.) Spring contra el citocromo P450 y las isoformas de uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasa en microsomas hepáticos humanos. ¹⁹	Estudio experimental	Caspe	CIII	Débil
Papel de los fenólicos naturales en la hepatoprotección: revisión y análisis mecanicistas de la red reguladora de genes asociados. ²⁰	Revisión	Caspe	CII	Débil
Escalada del mal funcionamiento del hígado: un paso hacia el conocimiento de las hierbas. ²¹	Revisión	Caspe	CII	Débil
Una revisión sistemática integral de los efectos de la naringenina, un flavonoide derivado de los cítricos, sobre los factores de riesgo de la enfermedad del hígado graso no alcohólico. ²²	Revisión sistemática	Caspe	BI	Fuerte
El potencial y el mecanismo de acción de los polifenoles en el tratamiento de enfermedades hepáticas. ²³	Revisión	Caspe	BII	Fuerte
Autofagia: un potencial objetivo terapéutico de Polifenoles en el carcinoma hepatocelular. ²⁴	Revisión	Caspe	AII	Fuerte

CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO

2.1 Artículo para revisión

- a) **Título:** Autofagia: un objetivo terapéutico potencial de los polifenoles en el carcinoma hepatocelular
- b) **Revisor:** Patricia Del Carmen Pasco Rosado
- c) **Institución:** Universidad Norbert Wiener, provincia y departamento de Lima-Perú
- d) **Dirección para correspondencia:** pattypasco9111@hotmail.com
- e) **Referencia completa del artículo seleccionado para revisión:**

31. Kiruthiga C, Devi KP, Nabavi SM, Bishayee A. Autofagia: un objetivo terapéutico potencial de los polifenoles en el carcinoma hepatocelular. Cánceres [Internet]. 2020 29 de febrero; 12 (3): 562. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers12030562>
- f) **Resumen del artículo original:**

Antecedentes

El carcinoma hepatocelular (CHC) es considerado el tercer cáncer humano letal común a nivel mundial, con mayor prevalencia y mortalidad en hombres que en mujeres. Con una incidencia mayor en áreas en vía de desarrollo; los hombres se ven afectados principalmente, con una proporción de 2: 3 mujeres / hombres. El carcinoma hepatocelular es responsable de más de 782.000 muertes cada año. El CHC ha sido un problema mundial creciente con una alta tasa de mortalidad y su mal pronóstico se debe a una patogénesis complicada. Los tratamientos actuales para el CHC son la quimioterapia, la radioterapia y la cirugía. A pesar de ello, cada una de estas terapias tiene efectos secundarios adversos graves y un efecto terapéutico

satisfactorio logrado mediante la terapia combinada aumenta los efectos secundarios. Por lo cual, resulta fundamental encontrar una opción complementaria con mejor eficacia y menos efectos secundarios para el CHC. Por su parte, los flavonoides y los no flavonoides pertenecen a los polifenoles, que son el grupo más común de fitocompuestos enriquecidos en plantas y disponibles para los humanos a través de la dieta. Los compuestos polifenólicos muestran una amplia gama de funciones biológicas, que incluyen efectos antioxidantes, antialérgicos, antiinflamatorios, antimutagénicos, anticancerígenos y antiproliferativos.

La autofagia es una vía biológica conservada que mantiene la homeostasis celular. Las células hepáticas inducen la autofagia para proporcionar una biosíntesis funcional y también para regular y reciclar los orgánulos dañados, como las mitocondrias. Datos recientes han demostrado que la autofagia está involucrada en la patogénesis del hígado y el desarrollo de tumores. Las aberraciones autofágicas provocan estrés oxidativo, contribuyendo a alteraciones genéticas y podrían transformar las células para cambiar su metabolismo con el desarrollo de células malignas. La autofagia, por el contrario, actúa como un mecanismo anticanceroso, inhibiendo la transformación maligna de células normales en células cancerosas.

Objetivos

Ofrecer una comprensión integral de cómo los compuestos polifenólicos naturales (flavonoides y no flavonoides) exhiben sus efectos anti-HCC a través de la regulación de la autofagia, el modo no apoptótico de muerte celular.

Conclusiones

Se concluye que los compuestos polifenólicos naturales, incluidos los flavonoides y los no flavonoides, ejecutan su mecanismo anticancerígeno

mediante la regulación positiva de los supresores de tumores y la autofagia mediante la modulación de las vías de señalización canónicas (dependientes de Beclin-1) y no canónicas (independientes de Beclin-1). Adicionalmente, existe evidencia que indica que los polifenoles vegetales se dirigen a la angiogénesis y la metástasis en el HCC a través de la interferencia con múltiples señales intracelulares y disminuyen el riesgo contra el HCC.

2.2 Comentario Crítico

El artículo presenta como título Autofagia: un objetivo terapéutico potencial de los polifenoles en el carcinoma hepatocelular, lo cual se relaciona directamente con el objetivo del estudio, al plantear los efectos que los flavonoides tienen sobre el carcinoma hepatocelular, sin embargo, al mencionar a los polifenoles, en el estudio también se consideró el efecto que tienen los no flavonoides sobre en cáncer de hígado.

El tema abordado por el autor no determina un amplio panorama sobre la intervención nutricional, ya que menciona los flavonoides y la función que ejercen combatiendo el cáncer de hígado, pero no señala la cantidad ni el tiempo suministrado, únicamente expresa los resultados obtenidos, así como tampoco detalla si las intervenciones fueron realizadas en humanos o animales. En cuanto al origen de los flavonoides, sólo menciona unos pocos, entre ellos la baicaleína la cual es extraída de la hierba medicinal *Scutellariae radix*, la galangina, obtenida de la hierba medicinal *Alpiniaofficinarum* (Hance) y las catequinas, como el EGCG presentes en el té verde.

En cuanto a los aspectos teóricos y antecedentes expresados en la introducción del artículo, evidencia el problema manifestando que el carcinoma hepatocelular (CHC) es el tercer cáncer humano letal común a nivel mundial, con mayor incidencia y tasas de mortalidad en hombres que en mujeres. La incidencia varía con una distribución topográfica no homogénea, mayor en áreas en desarrollo; los hombres se ven afectados principalmente, con una proporción de 2: 3

mujeres / hombres. Asimismo, afirmó que las opciones actuales para el tratamiento del CHC son la quimioterapia, la radioterapia y la cirugía. Sin embargo, cada terapia tiene efectos adversos graves y un efecto terapéutico mediante la terapia combinada aumenta los efectos secundarios. De acuerdo con lo mencionado en la investigación de Ruiz, los fármacos convencionales han mostrado un efecto tóxico en el hígado, el timo y el bazo de los pacientes con CHC y tampoco han sido eficaces debido a la resistencia de las células cancerosas ³. En este sentido, es fundamental encontrar una opción complementaria con mejor eficacia y menos efectos secundarios para el CHC, por lo que, las investigaciones recientes se han enfocado en el estudio de los metabolitos de las plantas, como una alternativa al tratamiento del CHC, gracias a sus propiedades.

De acuerdo con la revisión realizada por el autor, manifestó que la intervención con flavonoides exhibe efectos antioxidantes, antialérgicos, antiinflamatorios, antimutagénicos, anticancerígenos y antiproliferativos. Además, enfatizó que estudios previos han demostrado que la wogonina de flavonoides vegetales causa la muerte de las células cancerosas.

Los resultados se denotan de forma cualitativa, los cuales fueron obtenidos posterior a la búsqueda de información, en estos se logró identificar que los flavonoides desempeñan un papel vital en la prevención y el tratamiento del cáncer a través de varios mecanismos, incluidos los efectos antioxidantes, antiinflamatorios, inactivadores de carcinógenos, antiproliferativos, inductores de la detención del ciclo celular, apoptóticos, antiangiogénicos, moduladores de la autofagia y reversión de múltiples fármacos. Además, refirió que, los flavonoides participan tanto en la prevención como en el tratamiento de varios tipos de cáncer. Los datos epidemiológicos sugieren que los compuestos flavonoides naturales reducen en gran medida el riesgo de muchos cánceres, como el CHC. En el tratamiento del cáncer se utilizan varios agentes anticancerosos derivados de plantas, como paclitaxel, docetaxel, camptotecina y sus derivados, vinblastina, vincristina, topotecán, irinotecán y etopósido.

Asimismo, evidenció que la capacidad única de los polifenoles para suprimir la proliferación celular y causar apoptosis o autofagia en el HCC ha generado un gran interés en su potencial para la terapia dirigida. Por lo que manifestó que, los flavonoides, que incluyen apigenina, oroxilina A podrían **inhibir el mecanismo de señalización de PI3K / Akt / mTOR**. Por su parte, la Luteolina, isoorientina, quercetina, kaempferoles, EGCG y oroxilina A **participaron en el desarrollo de LC3 II, lo que desencadenó la autofagia**. La miricetina podría **inhibir la fosforilación de la vía de señalización de mTOR**. La galangina puede inducir **autofagia a través de la vía de señalización del receptor de TGF- β / Smad**. La baicaleína puede **inducir la autofagia protectora asociada con la regulación negativa de CD147 y el estrés del RE**. Al inhibir el proceso de autofagia, la wogonina junto con sorafenib, WZ35 y tangeretina demuestran su efecto **anti-HCC**. Los flavonoides dietéticos naturales tienen numerosas bioactividades, incluidos efectos anticancerígenos y sensibilizadores de la autofagia.

En este sentido, la investigación de Ruiz, también exhibió resultados parecidos durante el tratamiento con flavonoides en los modelos animales estudiados (ratas y ratones) demostrando la eficacia de estos compuestos para disminuir el tamaño y volumen de los tumores mediante la inhibición del crecimiento tumoral, la supresión de la expresión de proteínas antiapoptóticas y el aumento de la expresión de proteínas proapoptóticas. Se inhibieron las proteínas que favorecen la proliferación celular y el proceso de metástasis, y las proteínas que interrumpen el proceso de proliferación celular se expresaron en mayor cantidad en los grupos de tratamiento, en comparación con los grupos control de los diferentes trabajos. También se informó una disminución de la angiogénesis, y se evidenció un efecto antioxidante principalmente con la disminución de los marcadores de estrés oxidativo ³. Por su parte, Abotaleb manifestó que, aunque los flavonoides naturales tienen el potencial de ser agentes anticancerígenos eficaces in vitro, estos efectos beneficiosos no se pueden lograr en humanos principalmente debido a la baja biodisponibilidad de muchos de estos metabolitos secundarios derivados de plantas en el cuerpo. Por tanto, debe

investigarse en detalle la biodisponibilidad de los flavonoides anticancerígenos., ya que, en el cuerpo, los flavonoides glicosilados como los flavonoles, isoflavonas, flavonas y antocianinas generalmente se hidrolizan en sus respectivas agliconas por la microflora intestinal o del colon antes de la absorción ⁴

El autor concluye que es necesaria la intervención nutricional dietética con los compuestos polifenólicos hepatoprotectores moduladores de la autofagia, con la finalidad de emparejarlos con fármacos anti-CHC aprobados por la FDA que pueden proporcionar estrategias terapéuticas novedosas en el tratamiento del carcinoma hepatocelular y reducir los efectos secundarios como una forma de mejorar la calidad de vida del paciente, por lo que consideró conveniente combinar la dieta con alimentos ricos en flavonoide.

2.3 Importancia de los resultados

A pesar de que existen pruebas suficientes que permiten considerar a los flavonoides como compuestos naturales que ejercen beneficios contra el cáncer de hígado, aún es necesario realizar mayores investigaciones que permitan conocer las dosis adecuadas y las posibles combinaciones para que los especialistas en salud pueden recomendar un tratamiento nutricional.

Por lo que, tomando en consideración los resultados de algunas investigaciones se recomendaría el tratamiento nutricional por medio de la ingesta de alimentos ricos en flavonoides. Sin embargo, es necesario esperar que se realicen más estudios que permitan dar origen a un metaanálisis que brinde una base sólida para aplicar el tratamiento nutricional con mayor seguridad y conocimiento en cuanto a los alimentos con mayor biodisponibilidad, las dosis recomendadas y el tiempo adecuado de ingesta.

2.4 Nivel de evidencia y grado de recomendación

El artículo seleccionado para el desarrollo del comentario crítico resultó con un nivel de evidencia alto como A II y un grado de recomendación Fuerte, por lo

cual se eligió para evaluar adecuadamente cada una de las partes del artículo y relacionarlo con la respuesta que otorgaría a la pregunta clínica planteada inicialmente. Además, el artículo pertenece a una revista Q1, el cual es considerado el rango más alto en publicaciones.

2.5 Respuesta a la pregunta

De acuerdo a la pregunta clínica formulada ¿Cómo influye el consumo de flavonoides en pacientes con afecciones hepáticas y cáncer de hígado? El artículo seleccionado evidenció que los flavonoides tienen efectos antioxidantes, antiinflamatorios, inactivadores de carcinógenos, antiproliferativos, inductores de la detención del ciclo celular, apoptóticos, antiangiogénicos, moduladores de la autofagia y reversión de múltiples fármacos, además, ayudan a prevenir y tratar varios tipos de cáncer incluidos el carcinoma hepatocelular. Siendo la quercetina (consumida en cebollas y manzanas) el flavonoide con mayor biodisponibilidad según el estudio de Hollman ²⁵

RECOMENDACIONES

Se recomienda:

1. A la comunidad científica la realización de estudios que profundicen en las propiedades, efectos y beneficios que tienen los flavonoides en el cáncer de hígado en humanos, así como en la determinación del consumo adecuado y la combinación con otros tratamientos que permitan mejoras notables a quienes padecen esta enfermedad.
2. A los especialistas de la salud recomendar a sus pacientes el incremento del consumo de frutas y verduras que contengan flavonoides para contribuir de manera natural al tratamiento del carcinoma hepatocelular.
3. A las instituciones de salud, apoyar en la difusión de información respecto a los beneficios en la salud de consumir alimentos ricos en flavonoides (como frutas y verduras). Además, de generar recomendaciones nutricionales para prevenir enfermedades hepáticas y tratar de forma natural el cáncer de hígado.
4. Difundir el presente estudio, para que futuros investigadores puedan considerar las críticas realizadas, y llevar a cabo investigaciones más completas y profundas acerca de los beneficios de los flavonoides en el cáncer de hígado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lin Wan, Jian-Guo Jiang. Protective effects of plant-derived flavonoids on hepatic injury. *Journal of Functional Foods* [Internet]. 2018; 44: 283-291. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.03.015>.
2. Ortega L, Cruz R, Martínez R, Valencia O, López A, Velázquez R, Ramírez C. Uso de flavonoides como ingrediente activo en alimentos funcionales. *Agroproductividad*. Noviembre 2018;11 (11): 121-127. <https://doi.org/10.32854/agrop.v11i11.1296>
3. Ruiz E, Alviárez E, Silveira F, Días R, Vilela R. Efectos de los flavonoides sobre el carcinoma hepatocelular en modelos murinos: una revisión sistemática. *Complemento basado en Evid Alternat Med*. 2018; 2018: 6328970. Publicado el 28 de febrero de 2018. doi: 10.1155 / 2018/6328970
4. Abotaleb M, Samuel S, Varghese E, Varghese S, Kubatka P, Liskova A, et al. Flavonoides en cáncer y apoptosis. *Cánceres* [Internet]. 2018 28 de diciembre; 11 (1): 28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers11010028>
5. Ninfali P, Antonini E, Frati A y Scarpa E. C - Glycosyl Flavonoids de *Beta vulgaris* Cicla y Betalains de *Beta vulgaris* rubra: Actividades antioxidantes, anticancerígenas y antiinflamatorias: una revisión. *Phytother. Res* [Internet]. 2017; 31: 871 - 884. doi: 10.1002 / ptr.5819.
6. Wu M, Wang C, Mai C, Chen J, Lai X, He L, Huang S and Zhang X. Flavonoids from *Livistona chinensis* fruit ameliorates LPS/D-GalN-induced acute liver injury by inhibiting oxidative stress and inflammation. *Journal of Functional Foods* [Internet]. 2019; 61: 03460. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.103460>.
7. Ge L, Li J, Wan H, Zhang K, Wu W, Zou X, Wu S, Tian J and Zeng X. Nuevos flavonoides de botones florales de *Lonicera japonica* y validación de su

actividad antihepatoma y hepatoprotectora en estudios in vitro. *Industrial Crops and Products* [Internet]. 1 diciembre 2018; 125: 114-122. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0926669018307714>

8. Aguilar-Guadarrama A, Rios M. Flavonoides, esteroides y lignanos de *Cochlospermum vitifolium* y su relación con su actividad hepática. *Moléculas* [Internet]. 5 de agosto de 2018; 23 (8): 1952. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules23081952>
9. Li H, Jiang D, Zhang L, Wu J. Inhibición del crecimiento tumoral de células HepG2 de carcinoma hepatocelular humano en un modelo de xenoinjerto de ratón desnudo por flavonoides totales de *Arachniodes exilis*. *Medicina alternativa y complementaria basada en evidencias* [Internet]. 2017; 2017: 9. <https://doi.org/10.1155/2017/5310563>
10. Li H, Zhang X, Wang W. La actividad anticancerosa de la 5, 7-dimetoxiflavona contra la línea celular de cáncer de hígado HepG2 implica apoptosis, generación de ROS y detención del ciclo celular. *Ajol* [Internet]. 2017; 12 (4): 213-220. Disponible en: <https://www.ajol.info/index.php/ajtcam/article/view/159762>
11. Xie J, Wang W, Dong C, Huang L, Wang H, Li C, Nie S, Xie M. Protective effect of flavonoids from *Cyclocarya paliurus* leaves against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice. *Food and Chemical Toxicology* [Internet]. 2018; 119: 392-399. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.01.016>.
12. Jung Hee Shin, Ji Hye Jung. Non-alcoholic fatty liver disease and flavonoids: Current perspectives. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* [Internet]. 2017; 41 (1): 17-24. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2016.07.001>.

13. He Y, Xia Z, Yu D, Wang J, Jin L, Huang D, Ye X, Li X, Zhang B. Efectos hepatoprotectores y relación estructura-actividad de cinco flavonoides frente a insuficiencia hepática aguda inducida por lipopolisacárido / d-galactosamina en ratones. *Inmunofarmacología internacional* [Internet]. 2019; 68: 171-178. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.12.059>.
14. Jian T, Ding X, Wu Y, Ren B, Li W, Lv H, et al. Efecto hepatoprotector de los flavonoides de la hoja de níspero en la enfermedad del hígado graso no alcohólico inducida por PM2.5 mediante la regulación de las vías IRs-1 / Akt y CYP2E1 / JNK. *Revista Internacional de Ciencias Moleculares* [Internet]. MDPI AG; 1 de octubre de 2018; 19 (10): 3005. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms19103005>
15. Ma Y, Yang W, Simon TG, et al. Dietary Patterns and Risk of Hepatocellular Carcinoma Among U.S. Men and Women. *Hepatology* [Internet]. 2019; 70 (2): 577-586. doi:10.1002/hep.30362
16. Chen S, Qiu H, Hu Y, Wang Y & Wang Y. Herbal Medicine Offered as an Initiative Therapeutic Option for the Management of Hepatocellular Carcinoma. *Phytotherapy Research* [Internet]. 2016; 30(6): 863–877. doi:10.1002/ptr.5594
17. Zhang E, Yin S, Zhao S, Zhao C, Yan M, Fan L, & Hu H. Protective effects of glycycomarin on liver diseases. *Phytotherapy Research* [Internet]. 2019; 34 (6): 1191-1197. doi:10.1002/ptr.6598
18. Liu X, Baecker A, Wu M, Zhou JY, Yang J, Han RQ, et al. Consumo de ajo crudo y riesgo de cáncer de hígado: un estudio de casos y controles basado en la población en el este de China. *Nutrientes* [Internet]. 31 de agosto de 2019; 11 (9): 2038. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu11092038>
19. Heo JK, Nguyen PH, Kim W, Phuc N, Liu KH. Efecto inhibidor de las selaginellas de *Selaginella tamariscina* (Beauv.) Spring contra el citocromo P450 y las isoformas de uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasa en

microsomias hepáticos humanos. *Moléculas* [Internet]. MDPI AG; 21 de septiembre de 2017; 22 (10): 1590. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules22101590>

20. Saha P, Talukdar AD, Nath R, et al. Papel de los fenólicos naturales en la hepatoprotección: una revisión y análisis mecanicista de la red reguladora de genes asociados. *Front Pharmacol* [Internet]. 2019; 10: 509. doi: 10.3389 / fphar.2019.00509
21. Sultana B, Yaqoob S, Zafar Z, Bhatti HN. Escalation of liver malfunctioning: A step toward Herbal Awareness. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2018 Apr 24; 216:104-119. doi: 10.1016/j.jep.2018.01.002.
22. Naeini F, Namkhah Z, Ostadrahimi A, Tutunchi H, Hosseinzadeh-Attar MJ. A Comprehensive Systematic Review of the Effects of Naringenin, a Citrus-Derived Flavonoid, on Risk Factors for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Adv Nutr* [Internet]. 2020 Sep 2: 106. doi: 10.1093/advances/nmaa106.
23. Li S, Tan H, Wang N, Cheung F, Hong M, Feng Y. The Potential and Action Mechanism of Polyphenols in the Treatment of Liver Diseases. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. Feb 4 2018; 2018: 8394818. doi:10.1155/2018/8394818
24. Kiruthiga C, Devi KP, Nabavi SM, Bishayee A. Autofagia: un objetivo terapéutico potencial de los polifenoles en el carcinoma hepatocelular. *Cánceres* [Internet]. 2020 29 de febrero; 12 (3): 562. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers12030562>
25. Hollman, P. C. H. Absorption, Bioavailability, and Metabolism of Flavonoids. *Pharmaceutical Biology* [Internet]. 2004; 42 (1): 74–83. doi:10.3109/13880200490893492

ANEXOS

Se adjunta los formularios de la pregunta según el esquema PS y las listas de chequeo de cada uno de los artículos seleccionados. Dividir en dos grupos las evaluaciones según las tablas CASPE, por ejemplo, dos tablas de evaluación en una hoja.

A/ ¿Los resultados de la REVISIÓN son válidos?	Artículo 3		
Preguntas "de eliminación"	SI	NO SE	NO
1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	2		
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	2		
Preguntas detalladas			
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	2		
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?		1	
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	2		
B/ ¿Cuáles son los resultados?	Artículo 3		
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	El uso de flavonoides es eficaz en el tratamiento del CHC		
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	Los parámetros evaluados en el desarrollo de HCC en modelos murinos mostraron principalmente la inhibición del crecimiento tumoral y los cambios fisiológicos en los animales tratados con flavonoides en comparación con los grupos control. Los flavonoides como Wogonin detuvieron el crecimiento tumoral con una inhibición del 65% cuando se asociaron con un fármaco utilizado comercialmente en el tratamiento del CHC		
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?			0
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?		1	
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?		1	
Puntaje Total	12		

A/ ¿Los resultados de la REVISIÓN son válidos?	Artículo 4		
Preguntas "de eliminación"	SI	NO SE	NO
1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	2		
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	2		
Preguntas detalladas			
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?		1	
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?			0
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	2		
B/ ¿Cuáles son los resultados?	Artículo 4		
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Los extractos de plantas son buenos candidatos en el tratamiento de varios tipos de cáncer mediante la modulación de la vía apoptótica. El mecanismo principal implica la activación de proteínas apoptóticas intrínseca y extrínsecamente, la elevación de ROS y la inducción de daño en el ADN		
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	Los flavonoides han ganado importancia como agentes anticancerígenos y han demostrado un gran potencial como agentes anticancerosos citotóxicos que promueven la apoptosis en las células cancerosas		
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?		1	
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?			0
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?		1	
Puntaje Total	9		

A/ ¿Los resultados de la REVISIÓN son válidos?	Artículo 1		
Preguntas "de eliminación"	SI	NO SE	NO
1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	2		
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?		1	
Preguntas detalladas			
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	2		
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?			0
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	2		
B/ ¿Cuáles son los resultados?	Artículo 1		
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Los flavonoides juegan un papel importante en muchos tipos de citocinas, mediadores inflamatorios y enzimas, que pueden mejorar la lesión hepática causada por muchos factores		
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	Los flavonoides aumentan la adiponectina y mejoran la insulina. sensibilidad y tolerancia a la glucosa, corregir la dislipidemia y reducir presión arterial en pacientes con NAFLD		
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?		1	
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?		1	
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?		1	
Puntaje Total	10		

A/ ¿Los resultados de la REVISIÓN son válidos?	Artículo 5		
Preguntas "de eliminación"	SI	NO SE	NO
1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?			0
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?		1	
Preguntas detalladas			
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?			0
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?			0
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	2		
B/ ¿Cuáles son los resultados?	Artículo 5		
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Los fitoquímicos muestran una considerable actividad antioxidante, así como antiinflamatorios y antiproliferativos.		
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	Vitexin-2-O-xyloside, en combinación con betaxantinas y betacianinas, ejerce un efecto antiproliferativo actividad en líneas celulares de cáncer de mama, hígado, colon y vejiga, a través de la inducción tanto intrínseca como extrínseca.		
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	2		
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?		1	
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	2		
Puntaje Total	8		

A/ ¿Los resultados del estudio de Casos y controles son válidos?	Artículo 6		
Preguntas "de eliminación"	SI	NO SE	NO
1 ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?	2		
2 ¿Los autores han utilizado un método apropiado para responder a la pregunta?	2		
Preguntas detalladas			
3 ¿Los casos se reclutaron/incluyeron de una forma aceptable?	2		
4 ¿Los controles se seleccionaron de una manera aceptable?		1	
5 ¿La exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?	2		
6 a. ¿Qué factores de confusión han tenido en cuenta los autores?			
6 b. ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial de los factores de confusión en el diseño y/o análisis?		1	
B/ ¿Cuáles son los resultados?	Artículo 6		
7 ¿Cuáles son los resultados de este estudio?	El FLCF tiene un papel protector contra la lesión hepática aguda y apoya su uso como dietoterapia		
8 ¿Cuál es la precisión de los resultados? ¿Cuál es la precisión de la estimación del riesgo?	El resultado mostró que FLCF mejoró la patología hepática en ratones, disminuyó los niveles de AST, ALT, MDA, pero aumentó SOD y GSH. Además, FLCF inhibió la señalización de TLR4 / NF-κB, mientras que activó la señalización de Nrf2 / HO-1 en ratones LPS + D-GalN. Estos efectos fueron consistentes con los datos in vitro que revelaron que FLCF suprimió la señalización de TLR4 / NF-κB, mientras que promovía la señalización de Nrf2 / HO-1 en la célula RAW264.7. Los efectos de FLCF fueron neutralizados por ARNip de Nrf2.		
9 ¿Te crees los resultados?	2		
C/ ¿Son los resultados aplicables a tu medio?			

10 ¿Se pueden aplicar los resultados a tu medio?		1	
11 ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?		1	
Puntaje Total	14		

A/ ¿Los resultados del estudio de Casos y controles son válidos?	Artículo 7		
Preguntas "de eliminación"	SI	NO SE	NO
1 ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?	2		
2 ¿Los autores han utilizado un método apropiado para responder a la pregunta?	2		
Preguntas detalladas			
3 ¿Los casos se reclutaron/incluyeron de una forma aceptable?	2		
4 ¿Los controles se seleccionaron de una manera aceptable?	2		
5 ¿La exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?		1	
6 a. ¿Qué factores de confusión han tenido en cuenta los autores?			
6 b. ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial de los factores de confusión en el diseño y/o análisis?			0
B/ ¿Cuáles son los resultados?	Artículo 7		
7 ¿Cuáles son los resultados de este estudio?	Lonicera japonica, una medicina tradicional china ampliamente utilizada, poseía actividades antivirales, hepatoprotectoras, antitumorales y otras		
8 ¿Cuál es la precisión de los resultados? ¿Cuál es la precisión de la estimación del riesgo?	una actividad antihepatoma significativa en la célula SMCC 7721 con IC 50valores de $13,01 \pm 2,62$ y $16,69 \pm 0,35 \mu\text{g} / \text{ml}$; El compuesto 12 mostró una actividad hepatoprotectora significativa contra la lesión inducida por H ₂ O ₂ en células SMCC 7721 y HepG 2 (p <0,001). La caída en los niveles de catalasa y superóxido		

	dismutasa causada por H ₂ O ₂ se revirtió notablemente de una manera dependiente de la dosis después del tratamiento		
9 ¿Te crees los resultados?	2		
C/ ¿Son los resultados aplicables a tu medio?			
10 ¿Se pueden aplicar los resultados a tu medio?		1	
11 ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible		1	
Puntaje Total	13		

A/ ¿Los resultados del estudio de Casos y controles son válidos?	Artículo 8		
Preguntas "de eliminación"	SI	NO SE	NO
1 ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?	2		
2 ¿Los autores han utilizado un método apropiado para responder a la pregunta?		1	
Preguntas detalladas			
3 ¿Los casos se reclutaron/incluyeron de una forma aceptable?	2		
4 ¿Los controles se seleccionaron de una manera aceptable?		1	
5 ¿La exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?		1	
6 a. ¿Qué factores de confusión han tenido en cuenta los autores?			
6 b. ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial de los factores de confusión en el diseño y/o análisis?			0
B/ ¿Cuáles son los resultados?	Artículo 8		
7 ¿Cuáles son los resultados de este estudio?	Cochlospermum vitifolium biosynthesizes entre otros compuestos los esteroides 3 y 4 , los compuestos aromáticos 6 , 7 y 9 , la apocatrotenoid 10 , los flavonoides 11 y 13 - 17 , y el lignano 20 , que han demostrado		

	actividad beneficiosa para aliviar diferentes enfermedades hepáticas.		
8 ¿Cuál es la precisión de los resultados? ¿Cuál es la precisión de la estimación del riesgo?	Los flavonoides, esteroides, carotenoides, apocarotenoides y lignanos aislados aquí tienen importancia quimiotaxonómica dentro de este género.		
9 ¿Te crees los resultados?			0
C/ ¿Son los resultados aplicables a tu medio?			
10 ¿Se pueden aplicar los resultados a tu medio?		1	
11 ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible		1	
Puntaje Total	9		

A/ ¿Los resultados del estudio de Casos y controles son válidos?	Artículo 9		
Preguntas "de eliminación"	SI	NO SE	NO
1 ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?	2		
2 ¿Los autores han utilizado un método apropiado para responder a la pregunta?		1	
Preguntas detalladas			
3 ¿Los casos se reclutaron/incluyeron de una forma aceptable?	2		
4 ¿Los controles se seleccionaron de una manera aceptable?	2		
5 ¿La exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?	2		
6 a. ¿Qué factores de confusión han tenido en cuenta los autores?			
6 b. ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial de los factores de confusión en el diseño y/o análisis?			0
B/ ¿Cuáles son los resultados?	Artículo 9		

7 ¿Cuáles son los resultados de este estudio?	Los animales tratados con 5-FU y TFAE mostraron una tasa de crecimiento tumoral significativamente menor que los ratones del grupo de control negativo, revelando que la administración con TFAE inhibió eficazmente el crecimiento tumoral en los ratones desnudos.		
8 ¿Cuál es la precisión de los resultados? ¿Cuál es la precisión de la estimación del riesgo?	Los glóbulos blancos en el grupo de control positivo (grupo de tratamiento con 5-FU) fueron significativamente más bajos que los del grupo de control negativo, mientras que el contenido de ALT, AST y BUN fue significativamente más alto por el contrario (). Se demostró que los ratones del grupo de control positivo (grupo de tratamiento con 5-FU) mostraron diferencias significativas en los indicadores del sistema sanguíneo, así como de las funciones hepática y renal en comparación con los animales del grupo de control negativo, lo que demuestra que el 5-FU tenía toxicidad al sistema sanguíneo, hígado y riñón.		
9 ¿Te crees los resultados?	2		
C/ ¿Son los resultados aplicables a tu medio?		1	
10 ¿Se pueden aplicar los resultados a tu medio?		1	
11 ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible		1	
Puntaje Total	14		

A/ ¿Los resultados del estudio de Casos y controles son válidos?	Artículo 10		
Preguntas "de eliminación"	SI	NO SE	NO
1 ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?	2		
2 ¿Los autores han utilizado un método apropiado para responder a la pregunta?	2		

Preguntas detalladas			
3 ¿Los casos se reclutaron/incluyeron de una forma aceptable?	2		
4 ¿Los controles se seleccionaron de una manera aceptable?	2		
5 ¿La exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?	2		
6 a. ¿Qué factores de confusión han tenido en cuenta los autores?			
6 b. ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial de los factores de confusión en el diseño y/o análisis?			0
B/ ¿Cuáles son los resultados?	Artículo 10		
7 ¿Cuáles son los resultados de este estudio?	indicó que 5, 7-DMF desencadenó la producción de ROS y redujo significativamente		
8 ¿Cuál es la precisión de los resultados? ¿Cuál es la precisión de la estimación del riesgo?	Detención de las células HepG2 en la etapa Sub-G1 del ciclo celular y, en última instancia, induce la apoptosis de una manera dependiente de la concentración, como lo indica la estadificación DAPI. Además, 5, 7-DMF también redujo el potencial de formación de colonias de la concentración de células HepG2 de forma dependiente.		
9 ¿Te crees los resultados?	2		
C/ ¿Son los resultados aplicables a tu medio?			
10 ¿Se pueden aplicar los resultados a tu medio?		1	
11 ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible		1	
Puntaje Total	14		

A/ ¿Los resultados del estudio de Casos y controles son válidos?	Artículo 11		
Preguntas "de eliminación"	SI	NO SE	NO
1 ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?	2		
2 ¿Los autores han utilizado un método apropiado para responder a la pregunta?	2		
Preguntas detalladas			
3 ¿Los casos se reclutaron/incluyeron de una forma aceptable?	2		
4 ¿Los controles se seleccionaron de una manera aceptable?		1	
5 ¿La exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?	2		
6 a. ¿Qué factores de confusión han tenido en cuenta los autores?			
6 b. ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial de los factores de confusión en el diseño y/o análisis?			0
B/ ¿Cuáles son los resultados?	Artículo 11		
7 ¿Cuáles son los resultados de este estudio?	Los resultados indicaron que los flavonoides de las hojas de <i>C. paliurus</i> podrían considerarse un potente complemento alimenticio en la prevención de la lesión hepática aguda		
8 ¿Cuál es la precisión de los resultados? ¿Cuál es la precisión de la estimación del riesgo?	Los flavonoides de <i>C. paliurus</i> redujeron significativamente CCl ₄ -inducida elevación de las actividades de aspartato transaminasa (AST), alanina transaminasa (ALT) y superóxido dismutasa (SOD), así como el nivel de malondialdehído (MDA), y aumentó notablemente los niveles de SOD, capacidad antioxidante total (T-AOC) y glutatión peroxidasa (GSH-Px) en comparación con el grupo modelo		
9 ¿Te crees los resultados?	2		
C/ ¿Son los resultados aplicables a tu medio?			

10 ¿Se pueden aplicar los resultados a tu medio?		1	
11 ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible	2		
Puntaje Total	14		

A/ ¿Los resultados de la REVISIÓN son válidos?	Artículo 12		
Preguntas "de eliminación"	SI	NO SE	NO
1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	2		
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	2		
Preguntas detalladas			
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	2		
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?		1	
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?			0
B/ ¿Cuáles son los resultados?	Artículo 12		
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?			
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?			
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?			
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?			
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?			
Puntaje Total	7		

A/ ¿Los resultados del estudio de Casos y controles son válidos?	Artículo 13		
Preguntas "de eliminación"	SI	NO SE	NO
1 ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?	2		
2 ¿Los autores han utilizado un método apropiado para responder a la pregunta?	2		
Preguntas detalladas			
3 ¿Los casos se reclutaron/incluyeron de una forma aceptable?		1	
4 ¿Los controles se seleccionaron de una manera aceptable?	2		
5 ¿La exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?	2		
6 a. ¿Qué factores de confusión han tenido en cuenta los autores?			
6 b. ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial de los factores de confusión en el diseño y/o análisis?			0
B/ ¿Cuáles son los resultados?	Artículo 13		
7 ¿Cuáles son los resultados de este estudio?	Cinco flavonoides inhibieron las actividades oxidativas con reducción de óxido nítrico sintasa (iNOS), malondialdehído (MDA) y mejora de catalasa (CAT), superóxido dismutasa (SOD), antioxidante total capacidad(T-AOC), factor 2 derivado del eritroide derivado del factor nuclear 2 (Nrf2) y hemo oxigenasa-1 (HO-1).		
8 ¿Cuál es la precisión de los resultados? ¿Cuál es la precisión de la estimación del riesgo?	La apigenina tiene buenos efectos hepatoprotectores y potencial como un agente terapéutico prometedor para la ALF en la aplicación clínica.		
9 ¿Te crees los resultados?		1	
C/ ¿Son los resultados aplicables a tu medio?			
10 ¿Se pueden aplicar los resultados a tu medio?			0
11 ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible		1	

Puntaje Total	11		
----------------------	-----------	--	--

A/ ¿Los resultados del estudio de Casos y controles son válidos?	Artículo 14		
Preguntas "de eliminación"	SI	NO SE	NO
1 ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?	2		
2 ¿Los autores han utilizado un método apropiado para responder a la pregunta?		1	
Preguntas detalladas			
3 ¿Los casos se reclutaron/incluyeron de una forma aceptable?	2		
4 ¿Los controles se seleccionaron de una manera aceptable?		1	
5 ¿La exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?		1	
6 a. ¿Qué factores de confusión han tenido en cuenta los autores?			
6 b. ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial de los factores de confusión en el diseño y/o análisis?			0
B/ ¿Cuáles son los resultados?	Artículo 14		
7 ¿Cuáles son los resultados de este estudio?			
8 ¿Cuál es la precisión de los resultados? ¿Cuál es la precisión de la estimación del riesgo?			
9 ¿Te crees los resultados?			
C/ ¿Son los resultados aplicables a tu medio?			
10 ¿Se pueden aplicar los resultados a tu medio?			
11 ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?			
Puntaje Total	7		

A/ ¿Son los resultados del estudio de cohorte válidos?	Artículo 15		
Preguntas "de eliminación"	SI	NO SE	NO
1 ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?	2		
2 ¿La cohorte se reclutó de la manera más adecuada?	2		
Preguntas de detalle			
3 ¿El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?	2		
4 ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión en el diseño y/o análisis del estudio?	2		
5 ¿El seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y completo?	2		
B/ ¿Cuáles son los resultados?	Artículo 15		
6 ¿Cuáles son los resultados de este estudio?	Una mejor adherencia al Índice Alternativo de Alimentación Saludable de 2010 puede disminuir el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular entre los adultos estadounidenses.		
7 ¿Cuál es la precisión de los resultados?	Después del ajuste para la mayoría de los factores de riesgo de carcinoma hepatocelular, los participantes en el tercil más alto del AHEI-2010 tuvieron un HR multivariable de 0.61 (IC del 95%: 0.39-0.95, tendencia P= 0,03), en comparación con los del tercil más bajo. Hubo una asociación inversa sugerente pero no significativa para AMED (HR = 0,75, IC del 95%: 0,49-1,15, tendencia de P = 0,18) y una asociación nula para DASH (HR = 0,90, IC del 95%: 0,59-1,36, P tendencia = 0,61) en relación con el riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular.		
8 ¿Te parecen creíbles los resultados?		1	
9 ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?		1	
10 ¿Se pueden aplicar los resultados a tu medio?			0

11 ¿Va a cambiar esto tu decisión clínica?			0
Puntaje Total	13		

A/ ¿Los resultados de la REVISIÓN son válidos?	Artículo 16		
Preguntas "de eliminación"	SI	NO SE	NO
1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	2		
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	2		
Preguntas detalladas			
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?		1	
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?			0
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?			0
B/ ¿Cuáles son los resultados?	Artículo 16		
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?			
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?			
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?			0
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?			0
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?			0
Puntaje Total	5		

A/ ¿Los resultados de la REVISIÓN son válidos?	Artículo 17		
Preguntas "de eliminación"	SI	NO SE	NO
1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	2		
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?		1	
Preguntas detalladas			
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?		1	
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?			0
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?		1	
B/ ¿Cuáles son los resultados?	Artículo 17		
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?			
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?			
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?			
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?			
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?			
Puntaje Total	5		

A/ ¿Los resultados del estudio de Casos y controles son válidos?	Artículo 18		
Preguntas "de eliminación"	SI	NO SE	NO
1 ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?	2		
2 ¿Los autores han utilizado un método apropiado para responder a la pregunta?	2		
Preguntas detalladas			

3 ¿Los casos se reclutaron/incluyeron de una forma aceptable?	2		
4 ¿Los controles se seleccionaron de una manera aceptable?	2		
5 ¿La exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?	2		
6 a. ¿Qué factores de confusión han tenido en cuenta los autores?	El consumo de alcohol, tabaquismo, antecedentes de ingesta de alimentos contaminados con moho (como sustitutos de la contaminación por aflatoxinas), antecedentes de consumo de agua cruda (agua potable directamente de una zanja, río, pozo, grifo, etc., sin hervir ni purificar; probablemente estaba contaminado por pesticidas, microorganismos o microcistina, utilizados aquí como sustitutos de la ingesta de agua no potable), antecedentes familiares de cáncer de hígado, etc.		
6 b. ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial de los factores de confusión en el diseño y/o análisis?	2		
B/ ¿Cuáles son los resultados?	Artículo 18		
7 ¿Cuáles son los resultados de este estudio?	<p>Después de controlar los factores de riesgo conocidos y los posibles factores de confusión, el consumo frecuente de ajo crudo (más de dos veces por semana) mostró una asociación inversa, lo que sugiere el posible efecto preventivo de la ingesta de ajo crudo. También se identificaron posibles interacciones aditivas entre la baja ingesta de ajo crudo y la infección por VHB o el consumo excesivo de alcohol.</p> <p>La razón de posibilidades ajustada y su intervalo de confianza del 95% para el consumo de ajo crudo fueron 0,77 (IC del 95%: 0,62-0,96), lo que sugiere que la ingesta de ajo crudo dos o más veces por semana puede tener un efecto preventivo sobre el cáncer de hígado.</p>		
8 ¿Cuál es la precisión de los resultados? ¿Cuál es la precisión de la estimación del riesgo?	El 12,8% de los casos de cáncer de hígado y el 15,5% de los controles informaron que ingirieron ajo crudo dos o más veces por semana. Después de ajustar las posibles variables de		

	<p>confusión, el consumo de ajo crudo menos de dos veces por semana no se asoció significativamente con el cáncer de hígado en comparación con aquellos que nunca consumieron ajo (ORa: 1.02, IC del 95%: 0.84-1.23), mientras consumían ajo crudo dos veces o más por semana se asoció inversamente con un ORa de 0,78 (IC del 95%: 0,62-1,01). En comparación con el grupo de referencia (individuos que consumen menos de dos veces por semana o nunca ingieren ajo crudo), el ORa fue de 0,77 (IC del 95%: 0,62 a 0,96) para el consumo de ajo crudo dos o más veces por semana. Además, la estimación puntual se mantuvo en la misma magnitud después del ajuste semi-Bayes.</p>		
9 ¿Te crees los resultados?	2		
C/ ¿Son los resultados aplicables a tu medio?			
10 ¿Se pueden aplicar los resultados a tu medio?		1	
11 ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible	2		
Puntaje Total	17		

A/ ¿Los resultados del estudio de Casos y controles son válidos?	Artículo 19		
Preguntas "de eliminación"	SI	NO SE	NO
1 ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?	2		
2 ¿Los autores han utilizado un método apropiado para responder a la pregunta?		1	
Preguntas detalladas			
3 ¿Los casos se reclutaron/incluyeron de una forma aceptable?		1	
4 ¿Los controles se seleccionaron de una manera aceptable?			0

5 ¿La exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?		1	
6 a. ¿Qué factores de confusión han tenido en cuenta los autores?			
6 b. ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial de los factores de confusión en el diseño y/o análisis?			
B/ ¿Cuáles son los resultados?	Artículo 19		
7 ¿Cuáles son los resultados de este estudio?			
8 ¿Cuál es la precisión de los resultados? ¿Cuál es la precisión de la estimación del riesgo?			
9 ¿Te crees los resultados?			
C/ ¿Son los resultados aplicables a tu medio?			
10 ¿Se pueden aplicar los resultados a tu medio?			
11 ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible			
Puntaje Total	5		

A/ ¿Los resultados de la REVISIÓN son válidos?	Artículo 20		
Preguntas "de eliminación"	SI	NO SE	NO
1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	2		
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	2		
Preguntas detalladas			
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	2		
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	2		
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?			0

B/ ¿Cuáles son los resultados?	Artículo 20		
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Se prevé que los fenólicos de origen vegetal no solo reducirán el riesgo de hepatopatía, sino que también proporcionarán un sustituto seguro que se puede utilizar para diversas enfermedades mediadas por hepatotoxicidad.		
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	Las plantas son el gran depósito de metabolitos secundarios bioactivos a saber; fenol, flavonoide, alcaloide, etc.		
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?		1	
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?			0
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?		1	
Puntaje Total	10		

A/ ¿Los resultados de la REVISIÓN son válidos?	Artículo 21		
Preguntas "de eliminación"	SI	NO SE	NO
1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	2		
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	2		
Preguntas detalladas			
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?		1	
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?		1	
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	2		
B/ ¿Cuáles son los resultados?	Artículo 21		
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Recopilaron datos para más de 29 plantas y sus constituyentes bioactivos, actividades biológicas y usos		

	medicinales. Algunas de las plantas se han identificado como hepato-moduladoras fuertes. Este conocimiento sobre las plantas medicinales tradicionales se puede aplicar a nivel mundial para un uso seguro y basado en pruebas en aplicaciones farmacológicas.		
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	Es necesario purificar los componentes activos de las plantas por motivos etnomédicos.		
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?		1	
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?		1	
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	2		
Puntaje Total	12		

A/ ¿Los resultados de la REVISIÓN son válidos?	Artículo 22		
Preguntas "de eliminación"	SI	NO SE	NO
1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	2		
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	2		
Preguntas detalladas			
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	2		
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	2		
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	2		
B/ ¿Cuáles son los resultados?	Artículo 22		
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	La naringenina modula varios procesos biológicos relacionados con la EHGNA, incluido el equilibrio energético, el metabolismo de lípidos y glucosa, la		

	inflamación y el estrés oxidativo por diferentes mecanismos.		
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	Es necesario realizar ensayos clínicos aleatorizados en humanos que aborden los efectos de la naringenina en la EHGNA y otras enfermedades relacionadas con el hígado.		
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?			0
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	2		
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?		1	
Puntaje Total	13		

A/ ¿Los resultados de la REVISIÓN son válidos?	Artículo 23		
Preguntas "de eliminación"	SI	NO SE	NO
1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	2		
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	2		
Preguntas detalladas			
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	2		
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	2		
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	2		
B/ ¿Cuáles son los resultados?	Artículo 23		
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Una gran cantidad de flavonoides y fenoles ejercen acciones multifacéticas sobre diversas enfermedades hepáticas mediante un mecanismo bien reconocido. indicando su gran potencial en la prevención y tratamiento de enfermedades hepáticas.		

7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	En estudios futuros, es necesario precisar la dosis eficaz y segura, la duración del tratamiento, la absorción y la biodisponibilidad de los polifenoles deben investigarse a fondo desde la mesa de trabajo y junto a la cama.		
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?			0
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	2		
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?		1	
Puntaje Total	13		

A/ ¿Los resultados de la REVISIÓN son válidos?	Artículo 24		
Preguntas "de eliminación"	SI	NO SE	NO
1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	2		
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	2		
Preguntas detalladas			
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	2		
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?		1	
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	2		
B/ ¿Cuáles son los resultados?	Artículo 24		
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Los compuestos polifenólicos naturales, incluidos los flavonoides y los no flavonoides, ejecutan su mecanismo anticancerígeno mediante la regulación positiva de los supresores tumorales y la autofagia mediante la modulación de las vías de señalización canónicas (dependientes de Beclin-1) y		

	no canónicas (independientes de Beclin-1). Adicionalmente.		
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	Existe evidencia que indica que los polifenoles vegetales se dirigen a la angiogénesis y la metástasis en el HCC a través de la interferencia con múltiples señales intracelulares y disminuyen el riesgo de contraer HCC. La revisión actual ofrece una comprensión integral de cómo los compuestos polifenólicos naturales exhiben sus efectos anti-HCC a través de la regulación de la autofagia, el modo no apoptótico de muerte celular.		
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	2		
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	2		
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?		1	
Puntaje Total	14		