

DOI: <https://doi.org/10.18359/rlbi.5010>



Consideraciones bioéticas para la investigación científica de plantas medicinales contra el cáncer en México*

Oscar Antonio Sánchez-Aguirre^a ■ Pascual Linares-Márquez^b
■ Alberto Sánchez-Medina^c ■ Leticia Margarita Cano-Asseleh^d

Resumen: El presente artículo de reflexión revisa aspectos bioéticos en estudios científicos de plantas utilizadas en medicina tradicional para el tratamiento del cáncer en México. El conocimiento de las plantas medicinales documentadas en la medicina tradicional se relaciona con enfermedades como el cáncer. Esta enfermedad presenta altas tasas de mortalidad en el mundo, lo que incrementa la necesidad de nuevos fármacos para la quimioterapia. Aquí las plantas medicinales juegan un papel importante. Así, al ejecutar un estudio de plantas medicinales se deben considerar aspectos bioéticos fundamentales para la medicina tradicional como el muestreo, el estudio fitoquímico y biológico en líneas celulares de cáncer, basándose en la normatividad vigente, en estándares internacionales del Instituto Nacional del Cáncer y, principalmente, en los cuatro principios básicos de la bioética. Concluimos que es tarea de la comunidad científica avalar o desmentir el uso tradicional de las plantas medicinales para el tratamiento de enfermedades. El estudio de especies vegetales debe cumplir criterios donde la teoría, la investigación y la práctica ofrezcan soluciones a largo plazo y la protección ética de estas, del conocimiento tradicional y de los pacientes que recurren a esta alternativa.

* Artículo de reflexión.

a Maestro en química bioorgánica, estudiante de doctorado en ciencias biomédicas. Centro de Investigaciones Biomédicas, Universidad Veracruzana, Veracruz, México.

Correo electrónico: zs19019635@estudiantes.uv.mx

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6654-0745>

b Doctor en bioética. Universidad Veracruzana, Veracruz, México.

Correo electrónico: palinares@uv.mx

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4534-9308>

c Doctor en farmacología y farmacognosia. Unidad de Servicios de Apoyo en Resolución Analítica, Universidad Veracruzana, Veracruz, México.

Correo electrónico: albsanchez@uv.mx

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3017-9801>

d Doctora en farmacognosia. Centro de Investigaciones Tropicales, Universidad Veracruzana, Veracruz, México.

Correo electrónico: lecano@uv.mx

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4216-3492>

Palabras clave: temas bioéticos; medicina tradicional; plantas medicinales; atención del cáncer; pueblos originarios

Recibido: 15/07/2020 **Aceptado:** 27/01/2021

Disponível em linha: 23/07/2021

Cómo citar: Sánchez-Aguirre OA, Linares-Márquez P, Sánchez-Medina A, Cano-Asseleh LM. Consideraciones bioéticas para la investigación científica de plantas medicinales contra el cáncer en México. *Rev. latinoam. bioet* [Internet]. 23 de julio de 2021 [citado 23 de julio de 2021];21(1):45-60. Disponible en: <https://revistas.unimilitar.edu.co/index.php/rlbi/article/view/5010>

Bioethical Considerations for Scientific Research of Medicinal Plants Against Cancer in Mexico

Abstract: The present reflection paper reviews bioethical aspects in scientific studies of plants used in traditional medicine for the treatment of cancer in Mexico. The knowledge of medicinal plants documented in traditional medicine is related to diseases such as cancer. This disease has high mortality rates worldwide, increasing the need for new chemotherapy drugs. Here medicinal plants play an important role. Thus, when executing a study of medicinal plants, fundamental bioethical aspects for traditional medicine such as sampling, phytochemical and biological study in cancer cell lines, based on current regulations, international standards of the National Cancer Institute and, mainly, the four basic principles of bioethics, should be considered. We conclude that it is the task of the scientific community to endorse or deny the traditional use of medicinal plants for the treatment of diseases. The study of plant species must meet criteria where theory, research and practice offer long-term solutions and the ethical protection of plant species, traditional knowledge and patients who resort to this alternative.

Keywords: bioethical topics; traditional medicine; medicinal plants; cancer care; indigenous peoples

Considerações bioéticas para a pesquisa científica de plantas medicinais contra o câncer no México

Resumo: Neste artigo de reflexão, são revisados aspectos bioéticos em estudos científicos de plantas utilizadas na medicina tradicional para tratar o câncer no México. O conhecimento das plantas medicinais documentadas na medicina tradicional está relacionado com doenças como o câncer. Essa doença apresenta altas taxas de mortalidade em todo o mundo, o que aumenta a necessidade de novos fármacos para a quimioterapia. Aqui, as plantas medicinais desempenham um papel importante. Assim, ao realizar um estudo de plantas medicinais, devem ser considerados aspectos bioéticos fundamentais para a medicina tradicional como a amostra, o estudo fitoquímico e biológico em linhas celulares de câncer, com base na normatividade vigente, em parâmetros internacionais do Instituto Nacional do Câncer e, principalmente, nos quatro princípios básicos da bioética. Concluímos que é tarefa da comunidade científica confirmar ou desmentir o uso tradicional das plantas medicinais para o tratamento de doenças. O estudo de espécies vegetais deve cumprir com critérios em que a teoria, a pesquisa e a prática ofereçam soluções em longo prazo e com a proteção ética destas, do conhecimento tradicional e dos pacientes que recorrem a essa alternativa.

Palavras-chave: temas bioéticos; medicina tradicional; plantas medicinais; atenção do câncer; povos originários

Introducción

El uso de prácticas complementarias en el tratamiento de la salud es tan antiguo como la aparición de la especie humana, desde el principio de la civilización forman parte de la atención familiar y comunitaria. Entre las distintas prácticas complementarias utilizadas y difundidas a través de la cultura popular, el uso de plantas medicinales ha ocupado un lugar destacado y ha sido el principal recurso terapéutico utilizado en los pueblos originarios para tratar la salud de las personas y sus familias (1).

Una de las enfermedades que se han tratado con plantas medicinales como recurso terapéutico es el cáncer, uno de los principales problemas de salud que enfrenta el ser humano. El término cáncer engloba un grupo numeroso de enfermedades que se caracterizan por el desarrollo de células anormales que se dividen, crecen y se diseminan sin control en cualquier parte del cuerpo a través del torrente sanguíneo y el sistema linfático (2). Existen múltiples factores que dan origen a la transformación de una célula normal a una cancerosa, y todos ellos conllevan a la adquisición de nuevas características que les permiten sobrevivir, proliferar y colonizar nuevos tejidos. Así, los procesos biológicos que se llevan a cabo en células normales se encuentran alterados en las células de cáncer, lo que provoca cambios en su crecimiento, metabolismo, muerte, entre otros.

Desde el siglo pasado, el cáncer era considerado una enfermedad común que progresivamente se convirtió en un problema importante de salud pública a nivel mundial. Según datos de GLOBOCAN en 2018, se han presentado en el mundo 18.1 millones de nuevos casos de cáncer y 9.6 millones de muertes, lo que representa el 20.3 % de la población total de defunciones (5). Tomando en cuenta estos datos, se prevé que el número de muertes por cáncer en América aumentará de 1.3 hasta 2.1 millones en 2030; del mismo modo, se espera un incremento en nuevos casos del 67% en América Latina y el Caribe (1.8 millones por año), estimaciones mayores que las esperadas para Norteamérica (41%) (6).

La magnitud de los efectos del cáncer en México no es muy diferente al panorama mundial, ya que es la tercera causa de muerte, seguida de enfermedades cardiovasculares y la diabetes. Entre

los efectos más comunes en la población mexicana se encuentran el cáncer de mama, próstata, cervicouterino, colorrectal y de pulmón (7).

Actualmente, el uso de plantas medicinales ha incrementado considerablemente como alternativa en el tratamiento de diversas enfermedades, ya que estas poseen varias ventajas sobre los medicamentos elaborados a partir de productos químicos. Los compuestos derivados de plantas suelen ser más tolerantes y menos tóxicos para las células humanas normales, por lo tanto, nos ofrecen una oportunidad de descubrir nuevos fármacos. El tratamiento del cáncer se lleva a cabo mediante terapias convencionales como es el caso de la radioterapia y la quimioterapia; sin embargo, desencadenan efectos secundarios como toxicidad neurológica, problemas cardíacos, renales y pulmonares que pueden afectar gravemente la salud de las personas (8). Por la anterior razón, se requiere estudiar las plantas medicinales que son utilizadas para el tratamiento del cáncer con la finalidad de desarrollar nuevos fitofármacos menos tóxicos y posiblemente más eficaces que los medicamentos ya existentes.

El conocimiento del uso de plantas medicinales proviene de la medicina tradicional también conocida como complementaria, alternativa, popular, blanda, marginal, no oficial, no ortodoxa y no convencional. Esta medicina representa un cúmulo de saberes tradicionales en torno a la salud y enfermedad que los pueblos indígenas originarios han recopilado a través del tiempo, en un esfuerzo por atender sus propios padecimientos. Tomando en cuenta la importancia de las plantas en medicina tradicional y en la investigación, cuando los investigadores planeen estudiar estas especies vegetales deben considerar en términos bioéticos algunos de estos aspectos: el tipo de especie que se utiliza, si se encuentra en alguna categoría de protección o restricción de uso, si es endémica o tiene amplia distribución. Así mismo, el investigador debe establecer las plantas medicinales como una posibilidad de menor daño y mayor calidad en momentos de enfermedad. De la misma forma, es importante considerar en la investigación científica los beneficios que se retribuirán a los pueblos que poseen el conocimiento de las plantas y su forma de uso como un valor ancestral.

Medicina tradicional

La OMS define a la medicina tradicional como:

La suma total de los conocimientos, habilidades y prácticas basadas en las teorías, creencias y experiencias propias de diferentes culturas, sean explicables o no, utilizadas tanto en el mantener la salud como en la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades físicas y mentales (10).

Por ello, es catalogada como un componente esencial del patrimonio de la humanidad de las culturas del mundo, un caudal de información, recursos y prácticas para el desarrollo, el bienestar y un factor de identidad de numerosas comunidades (9,10). Actualmente la medicina tradicional es un recurso fundamental para la salud humana, considerando que plantas y árboles empleados son la base para el desarrollo de la medicina moderna y en algunas zonas rurales e indígenas son el único recurso al alcance de las personas, a falta de instituciones médicas y recursos monetarios para la adquisición de medicamentos (11).

El Día Mundial de la Medicina Tradicional se conmemora el 22 de octubre, día establecido por la OMS en 1991 a través de la Declaración de Beijing, con el objetivo de rescatar, preservar, impulsar y difundir ampliamente el conocimiento de la medicina, los tratamientos y las prácticas tradicionales. Mediante este acuerdo, se pide a Estados, miembros de la ONU, que promuevan políticas que garanticen una segura y eficaz utilización de las medicinas tradicionales.

A la fecha, un tercio de la población mexicana acude a recursos terapéuticos alternativos de la medicina tradicional. Zonas como la comunidad maya o comunidades en el Estado de Chiapas tienen conocimientos ancestrales de diversas especies y cuentan con una tradición del uso de plantas en la medicina (12,13). Esta alternativa medicinal es practicada tanto en el círculo familiar como por curanderos profesionales de las respectivas comunidades, así como en el campo y en las ciudades (14). Sin embargo, su uso presenta ventajas y desventajas (15):

Ventajas:

- Uso de plantas que se encuentran en la localidad.
- La medicina tradicional es rentable y menos

costosa que los medicamentos convencionales adquiridos en una farmacia.

- Las especies vegetales o sus productos derivados pueden ser comprados sin receta médica.
- No hay desechos peligrosos que requieran deshacerse de ellos en forma segura.
- Alternativa para tratar padecimientos severos.

Desventajas:

- No existe una dosis específica de una planta medicinal para cada padecimiento, es decir, no hay un control. Por falta de un consenso, estas dosis suelen variar dependiendo del médico tradicional o terapeuta (puños, manojos, chorrillos, pizcas).
- Son holísticos, no específicos.
- Son menos eficaces para aliviar un problema agudo.
- Presentan problemas para tratar una emergencia. En casos de crisis, su espectro es muy limitado.
- Llegan a presentar efectos secundarios negativos.
- Puede existir peligro por intoxicación asociado a hierbas silvestres.
- Los “remedios caseros” poseen un conocimiento intangible, puesto que proviene de épocas prehispanicas y en muchos casos, a falta de centros de salud, constituyen el único medio de curación para muchas comunidades indígenas y rurales.
- Son pocos los profesionales que poseen el conocimiento sobre plantas medicinales.
- La falta de evidencia científica que respalde el uso de la medicina tradicional. Por tanto, es difícil determinar la eficacia de sus terapias.
- Las dificultades relacionadas con la protección de los conocimientos indígenas de la medicina tradicional, de ahí que se presente un déficit de información y educación al respecto.
- Los problemas al momento de asegurar un uso adecuado y correcto de la medicina tradicional.

No obstante, la práctica de la medicina tradicional ha llevado a cuestionar si la terapia es efectiva,

segura o si los medicamentos tradicionales pueden llegar a interactuar con los convencionales. Por otro lado, es común el cuestionamiento sobre las personas que practican esta medicina: ¿son personas capacitadas?, ¿actualizan sus conocimientos?, ¿se encuentran regulados por un organismo de salud oficial?, ¿la información proporcionada a los pacientes sobre las bondades de las terapias es adecuada? Finalmente, ¿se han evaluado científicamente las terapias que lleva a cabo la medicina tradicional?, ¿quién regula esas prácticas?, ¿cómo se promueve esa práctica? y ¿por qué no se promueve de una forma oficial?

A nivel internacional, las autoridades en salud han promovido la regulación de estas prácticas y su uso racional; sin embargo, hoy en día existe carencia sobre este tema. Es de suma importancia tomar en cuenta el cumplimiento o incumplimiento de los cuatro principios fundamentales de la bioética en el uso de la medicina tradicional: autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia (16). El primero de ellos es la autonomía, que consiste en el derecho del paciente a consultar toda la información de los tratamientos que tiene a su alcance para elegir un tratamiento o las distintas alternativas. Esto obliga a las personas que practican la medicina tradicional a proporcionar la información necesaria a sus pacientes sobre los beneficios y evidencias que avalen la efectividad de un tratamiento que ofrece o, por el contrario, informar que no existe o es insuficiente. Por lo general, este principio bioético no se logra cumplir, puesto que estas prácticas en la mayoría de los casos no se han sometido a la investigación científica. Los pacientes recurren a la medicina tradicional como una alternativa para tratar sus enfermedades, pero también hay casos en que ellos recurren a ella sin consultar previamente a su médico, lo cual puede traer graves consecuencias, debido a que estos tratamientos tradicionales llegan a interferir con el efecto de los medicamentos convencionales e incluso pueden generar efectos secundarios no benéficos.

El segundo principio es el de no maleficencia o causar el menor daño posible. Desafortunadamente, en las terapias tradicionales no se cuenta con estudios o son insuficientes para garantizar su seguridad, por consiguiente, quienes llegan a utilizarla

están expuestos a peligros potenciales. Sin embargo, cabe resaltar que las comunidades que hacen uso de las plantas han tenido una historia en el conocimiento y uso y no pretenden que sea un medicamento que se generalice para todas las personas.

El tercer principio es de beneficencia y no es suficiente para demostrar que las terapias de la medicina tradicional no provocan daño alguno, ya que es necesario tener evidencias que avalen o garanticen el efecto benéfico en quien lo recibe. Otro punto a considerar es la manifestación de un efecto placebo, ya que suele observarse en muchos casos y, por tanto, surge la pregunta de si esto supone un engaño o un daño.

Por último, está el principio de la justicia. Si los tratamientos no son efectivos contra los síntomas de los pacientes, no es justo darles la idea de que estos funcionen y menos el hecho de pagar precios excesivos por ellos (17). Sin embargo, si una especie de planta puede aliviar los efectos alternos de la enfermedad, las autoridades en salud, en cualquier lugar del mundo, deben procurar el acceso a estas alternativas medicinales.

De acuerdo con estadísticas de la oms, las plantas son utilizadas por el 80% de la población mundial para satisfacer o complementar sus necesidades médicas. Sin embargo, uno de los principales problemas es su carácter empírico, por lo que es necesario generar estudios científicos que avalen el uso de la medicina tradicional en el tratamiento de enfermedades o que advierta de sus efectos tóxicos (18). En este sentido, el objetivo principal de la fitoquímica-farmacognosia es el estudio científico de las plantas tóxicas, medicinales e inclusive aquellas que hasta ahora no han sido utilizadas con fines terapéuticos, para encontrar alguna actividad biológica en sus extractos, aislar e identificar los metabolitos secundarios presentes y encontrar los principios activos involucrados.

Plantas medicinales

Se considera planta medicinal aquella que posee en alguna de sus partes (tallos, hojas, raíces, frutos, etc.) principios activos que, al ser administrados en una dosis correcta, pueden producir un efecto terapéutico en las enfermedades de los seres humanos y animales. En la actualidad se conocen

aproximadamente 260000 especies vegetales, de las cuales el 10% es considerado medicinal, es decir que estas plantas están recopiladas en tratados médicos de fitoterapia, modernos y de épocas pasadas por presentar algún uso (19).

México es considerado como el segundo país en el mundo con mayor número de plantas medicinales registradas, lo cual evidencia el gran potencial que tienen para su uso en la terapéutica. Sin embargo, el estudio científico de estas plantas se ha convertido en un reto, pues es necesario demostrar su eficacia, seguridad y calidad (20). El uso de las plantas medicinales ha sido crucial en la historia y cultura de los pueblos indígenas de nuestro país. De hecho, el conocimiento de sus usos y aplicaciones como un remedio o alternativa frente a las enfermedades ha sido transmitido de forma oral de generación en generación. Desde antes de la época prehispánica existía una enorme riqueza en cuanto al conocimiento de la medicina tradicional practicada por diversos grupos indígenas. Las comunidades indígenas son poseedoras de un conocimiento milenario sobre los vegetales y plantas medicinales, como también de la anatomía del cuerpo humano. Esto les permitió llegar a aliviar de forma efectiva y certera varias enfermedades.

En las últimas décadas, ante la aparición de nuevas enfermedades y la escasez de fármacos que logren aliviar algunas patologías, el consumo de plantas medicinales ha aumentado de forma significativa como un recurso para aliviar una enfermedad. A pesar de ello, ha circulado publicidad sobre una infinidad de productos a base de plantas medicinales que ha generado una idea falsa sobre lo que entendemos por 'natural', haciéndolo ver como sinónimo de inocuo. Sin embargo, los estudios químicos y biológicos de las plantas medicinales han señalado que los extractos vegetales poseen una gran variedad de componentes químicos (metabolitos secundarios), de los cuales se han encontrado algunos componentes tóxicos. Algunos de los grupos de metabolitos secundarios con actividad biológica en células de cáncer son:

Alcaloides: son el grupo más activo que puede encontrarse en las plantas y son fuente importante en la producción de medicamentos comercializados

actualmente. Algunos compuestos de este grupo poseen actividades citotóxicas y antiproliferativas, que inciden en la replicación del ADN o en la síntesis de proteínas de células tumorales, lo que lleva a la apoptosis de estas (21).

Flavonoides: la habilidad que poseen para contrarrestar los efectos causados por los radicales libres es sin duda su actividad biológica más relevante. Existen abundantes estudios que demuestran la actividad anticancerígena de estos compuestos; no obstante, aún se desconoce el mecanismo molecular por el cual generan esta actividad (22).

Triterpenos: han mostrado una potente actividad citotóxica contra células tumorales sin generar daños en células normales. Su mecanismo de acción es inducir la apoptosis de células neoplásicas para causar la muerte celular programada. La selectividad de los triterpenos hacia células malignas ha llevado a presentarlos como una alternativa en el tratamiento y prevención del cáncer (23).

Lactonas sesquiterpénicas: varios compuestos de este grupo han presentado una importante actividad anticancerígena, ya que son capaces de inhibir la vía de señalización del Factor Nuclear κB ($\text{NF-}\kappa\text{B}$), grupo de proteínas que ayudan a controlar muchas funciones de la célula como la proliferación y la supervivencia. Este factor hace que las células cancerosas sean resistentes a la quimioterapia y a la radioterapia (24).

En México se ha reportado que del 30 al 70% de los pacientes diagnosticados con algún tipo de cáncer ha recurrido al uso de extractos de hierbas como una terapia alternativa para tratarlo (25). Sin embargo, la información sobre el costo y efectividad de esta práctica es limitada. Muchos pacientes con cáncer tienen la idea de que el tratamiento con plantas medicinales es eficiente y seguro por el simple hecho de ser "natural", aun sabiendo que en la mayoría de los casos no existe alguna evidencia científica que avale el tratamiento (26). En este aspecto, los pacientes a menudo llegan a usar estos remedios tradicionales sin medicamentos biomédicos y, en algunos casos, combinados con medicamentos contra el cáncer sin consultar a sus médicos previamente (23). El uso irresponsable de esta práctica constituye un riesgo para salud, ya

que estas plantas medicinales poseen componentes químicos que pueden interactuar o interferir con los medicamentos recetados y alterar las vías metabólicas de los medicamentos.

Así mismo, en México se han registrado 300 especies de plantas medicinales de 90 familias que son utilizadas en medicina tradicional para el tratamiento del cáncer, de las cuales solo 181 han sido analizadas científicamente. Las 119 especies restantes son utilizadas empíricamente en enfermedades compatibles con alguno de los síntomas del cáncer. De las especies estudiadas, solo 88 han sido evaluadas frente alguna línea celular de cáncer y 14 de estas 88 fueron aplicadas en modelos *in vivo* y, como resultado, una de estas especies mostró efectos antineoplásicos (27). En este sentido, el estudio científico de las plantas medicinales es de gran importancia para la generación de nuevos fitofarmacos, ya que la validación química, farmacológica y biomédica se ha estudiado en un 5% del total de las especies registradas (28). Sin embargo, actualmente los recursos fitogénicos en el mundo se están viendo amenazados debido a la acelerada erosión genética de las especies. Así mismo, las especies silvestres han sido sobreexplotadas y, por consiguiente, ha causado la destrucción de hábitats naturales, la pérdida del conocimiento tradicional de estos recursos, entre otros problemas (29). De acuerdo con estudios (30), la tasa de extinción de los recursos vegetales ha incrementado considerablemente de 100 a 1000 veces en comparación con las tasas naturales de desaparición, en la que posiblemente las plantas medicinales se encuentren involucradas, lo cual nos indica una apremiante conservación de ecosistemas naturales, sitios en donde se encuentran estas plantas medicinales.

Desafortunadamente, a través de los años, hemos presenciado una pérdida en las culturas de los pueblos indígenas, como lo es la extinción de cada lengua. Esto también ha conllevado a la pérdida de conocimientos sobre plantas y sus usos tradicionales que podrían ser claves para el tratamiento de enfermedades. En México, en el siglo XVI, se hablaban alrededor de 170 lenguas indígenas (26), en cambio, en la actualidad se hablan 68 (30). En suma, podemos notar que la conservación de las plantas y los conocimientos de los usos tradicionales implica

también la conservación de los ecosistemas diversos, de las lenguas indígenas de las comunidades y su amplio bagaje cultural. Cuando perdemos el conocimiento ancestral, estamos perdiendo la riqueza de los pueblos.

Consideraciones para un estudio con plantas medicinales

Para llevar a cabo un estudio fitoquímico y biológico de plantas medicinales se debe considerar: tener toda la información del uso tradicional de la planta a estudiar, la taxonomía para garantizar su correcta identificación, la información del hábitat, la evaluación fitoquímica, farmacológica y toxicológica. En la actualidad, estas plantas medicinales son relevantes porque son fuente directa de agentes terapéuticos, como también materia prima para la elaboración de medicamentos semisintéticos más complejos, por ejemplo, conocer las estructuras químicas de los principios activos de estas plantas sirve como base para el diseño y elaboración de drogas sintéticas. Así mismo, estos principios activos pueden ser utilizados como marcadores taxonómicos en la búsqueda de nuevos medicamentos (31).

Antes de emprender un estudio científico de plantas medicinales, es necesario realizar un estudio etnobotánico de las especies de interés para conocer los usos de estas plantas en la atención de la salud por médicos tradicionales y de comunidades rurales (32). Aquí debe tenerse en cuenta el Protocolo de Nagoya, un tratado complementario al Convenio sobre la Diversidad Biológica que expresa la regulación del acceso apropiado de los recursos biológicos y los conocimientos tradicionales. Su principal objetivo es “Regular el acceso a los recursos genéticos y la participación justa y equitativa en los beneficios que se deriven de la utilización de los recursos genéticos” (33). Este tratado busca combatir la biopiratería y el despojo histórico de los recursos naturales y la biodiversidad de los pueblos originarios de un Estado. Además proporciona estándares internacionales sobre el consentimiento informado previo y las condiciones requeridas que pueden acordar un usuario y el proveedor de tales recursos, de esta forma, se

podrá contribuir a la conservación de la diversidad biológica y a la utilización sostenible (33).

Posteriormente, se realizará una identificación botánica que consiste en llevar un ejemplar de la especie elegida a un herbario para verificar su identidad botánica (género, especie, subespecie, variedad, familia). Una vez se haya tenido la identificación taxonómica de la especie, puede procederse a la colecta del material vegetal que será utilizado para el estudio químico y biológico. Sin embargo, antes de realizar la colecta, se debe determinar la distribución geográfica y la densidad de población de la especie a estudiar, así como el ciclo de vida de las especies, el tiempo de floración, reproducción, entre otros aspectos ecológicos. Así también, es necesario considerar factores como la distancia desde el laboratorio de investigación y la calidad de la planta que se va a colectar. Una vez identificados los sitios de colecta, se tramita un permiso de recolección ante la autoridad federal u otros documentos necesarios de las autoridades gubernamentales y de los propietarios del terreno donde se localice la especie a estudiar. Se llega a esta medida debido a la recolección incontrolada de las plantas medicinales en el medio silvestre. La colecta insostenible pone en peligro la supervivencia de las plantas medicinales y a las personas que dependen de ellas (34).

En esta etapa, hay que asignar un tiempo considerable en la planeación para la tramitación y la emisión de dichos permisos. También es necesario consultar y respetar la legislación nacional existente (35).

La especie a estudiar deberá ser colectada en un período óptimo para garantizar la calidad de los componentes a extraer, ya que la concentración de los componentes químicos con actividad biológica varía de acuerdo con la etapa de crecimiento y desarrollo en la que se encuentre la planta. Teniendo en cuenta lo anterior, se debe elegir un método de colecta ecológico y no destructivo, que variará considerablemente según la especie. Por ejemplo, para la colecta de raíces de árboles o arbustos, no hay que cortar ni desenterrar en su totalidad, como tampoco cortar la raíz central. En estos casos es recomendable cortar algunas raíces laterales para evitar la extinción de especies que no suelen ser

abundantes o que son de difícil localización (36). Todo esto permitirá obtener buenos resultados en los análisis fitoquímicos y biológicos sin generar un impacto negativo a las plantas utilizadas y, por ende, a las poblaciones ecológicas en uso.

Investigación para atención del cáncer

Desde el siglo pasado, el cáncer era considerado una enfermedad común que paulatinamente se convirtió en un problema importante de salud pública a nivel mundial. De acuerdo con la OMS, el cáncer es la primera causa de muerte en el mundo y la segunda, después de las enfermedades cardiovasculares en los países de ingresos bajos y medianos (pertenecientes a África, Asia, América Central y Sudamérica) con más del 70% de las defunciones registradas. Esta situación está asociada con deficiencias en las estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad (4).

A nivel mundial, el cáncer es una enfermedad que va en aumento y es considerada como una de las principales causas de muerte. Tan solo en el 2012 se registraron 14 millones de casos nuevos y 8.2 millones de personas fallecidas, según la OMS, en su Informe mundial sobre el cáncer 2014 (37,38). No obstante, en el 2018, se estima que la carga del cáncer ascendió a 18 millones de casos nuevos y 9.6 millones de muertes. Además, la sobrevivencia se calcula cinco años después del diagnóstico y actualmente hay 43.8 millones de personas en esta situación (39).

Debido a los cambios en el crecimiento poblacional y el envejecimiento, la OMS estima que para el 2030 los casos nuevos sobrepasarán los 20 millones anuales. Sin embargo, esos números podrían reducirse significativamente, pues se calcula que entre el 30% y el 50% de los cánceres son prevenibles mediante la adopción de hábitos saludables, vacunación, diagnósticos y tratamientos oportunos (39).

El cáncer es un trastorno, en esencia genético, caracterizado por un desequilibrio entre la proliferación celular y los mecanismos normales de muerte celular, lo que conduce al desarrollo de clones capaces de invadir y lesionar los tejidos

adyacentes, así como diseminarse hacia órganos distantes y deteriorar su función hasta conducir a la muerte (40).

Para el paciente, cáncer significa una amenaza a su vida y bienestar, pero para los sistemas de salud pública es un problema vinculado a una enorme pérdida de vidas humanas y recursos económicos. A pesar de los importantes avances en el conocimiento y tratamiento de este padecimiento, poco es el impacto en la baja del índice de mortalidad. Para abatir de forma significativa esta situación, se requiere una prevención y diagnóstico temprano, además de un tratamiento oportuno y adecuado (41).

Existen múltiples factores que dan origen a la transformación de una célula normal a cancerosa; todos ellos conllevan la adquisición de nuevas características que les permiten sobrevivir, proliferar y colonizar nuevos tejidos. Así, los procesos biológicos en células normales se ven alterados en las células de cáncer, esto provoca cambios en su crecimiento, metabolismo, muerte, entre otros. La visualización de estos procesos permite observar el conjunto de células que constituyen la masa tumoral como una población heterogénea que interactúa entre sí y recibe estímulos de las células no malignas alrededor de ellas (3). Este microambiente es el que contribuye al desarrollo de estas características propias de las células malignas. Estas son las características de las células de cáncer: inflamación tumoral, inmortalidad replicativa, evasión de la destrucción inmune, evasión de los supresores de crecimiento, sostienen la señalización proliferativa, disregulación de la energía celular, resistencia a la muerte celular, mutación e inestabilidad genómica, inducción a angiogénesis, invasión y metástasis.

En la investigación científica de plantas medicinales contra el cáncer puede aplicarse una gran variedad de modelos biológicos para evaluar el efecto citotóxico. El primer paso consiste en evaluar de manera general los efectos de una planta medicinal sobre células tumorales y no tumorales; para ello, se utilizan modelos *in vitro* en líneas celulares (42).

Las líneas celulares son utilizadas frecuentemente en investigación científica como una herramienta fundamental para la búsqueda de nuevos fármacos a partir de plantas medicinales y

compuestos orgánicos sintetizados, así como modelo para el estudio de mecanismos moleculares relacionados con el cáncer (42). Estas células se diferencian genética y morfológicamente de células que se han derivado y mantenido en cultivos primarios. El cambio de un cultivo primario a línea celular es el resultado de una transformación. Cada línea celular posee características diferentes como, por ejemplo, la sensibilidad al crecimiento de virus, lo que indica que no hay un tipo celular universal. Las líneas celulares son obtenidas de tumores, por producto de transformación con oncogenes o por tratamiento con carcinogénicos; además, tienen la particularidad de crecer de manera indefinida (43).

Un cultivo primario da origen a las líneas celulares, lo que conlleva a la presencia de varios linajes de fenotipos similares o distintos. En muchos de los casos existe gran similitud entre células de una línea y otra; sin embargo, no son idénticas. La uniformidad genética de una línea celular es mejorada por clonado celular, en este caso se aísla una sola célula que debe proliferar para formar una colonia de células clonales. Al elegir uno de los linajes celulares (ya sea por clonado, por separación física o por otra técnica de selección), se obtienen ciertas propiedades específicas que han sido identificadas en la masa de células del cultivo; esta línea celular se transforma en cepa celular.

Normalmente, las líneas celulares tienen una vida finita que, de acuerdo con el tipo de célula, puede prolongarse entre 20 y 80 generaciones. Una vez superado ese límite, las células entran en una etapa denominada senescencia en la que pierden la capacidad de proliferar, debido al acortamiento de telómero y, por lo tanto, mueren. Existen otras células (de roedores y tumorales) que evitan la senescencia y dan lugar a líneas celulares continuas que crecen indefinidamente (44).

El Instituto Nacional del Cáncer (NCI) pone a disposición de la comunidad científica el panel NCI-60 de líneas celulares de tumores humanos que ha sido útil por más de 20 años. Este panel empezó a operar en 1990 y consta de 60 líneas celulares diferentes de tumores humanos que son usados para identificar y caracterizar nuevos compuestos químicos capaces de inhibir la proliferación o la

destrucción de estas células malignas. Este panel está diseñado para detectar hasta 3000 compuestos de productos naturales o sintéticos por año, con posible actividad anticancerígena. El panel posee células de diferentes tipos de cáncer como leucemia, melanoma, cáncer de pulmón, colon, cerebro, ovario, mama, próstata y riñón.

La utilidad de este panel es única, ya que la complejidad de la dosis de las 60 líneas celulares, producida por el compuesto de prueba, da como resultado una respuesta biológica que puede ser utilizada en algoritmos para conocer los mecanismos de acción del compuesto de prueba o determinar un patrón de respuesta que pudiera ser o no similar a alguno de los compuestos prototipo incluidos en la base de datos del NCI. Además, después del estudio de varios objetivos moleculares celulares en las 60 líneas celulares, es posible seleccionar los compuestos con mayor probabilidad de interactuar con un objetivo molecular específico (45). El estudio de muerte celular es materia de interés para reactivar este proceso en las células de cáncer. En la investigación científica de plantas medicinales contra el cáncer se busca que un extracto o un compuesto aislado de una parte de la planta afecte la viabilidad y proliferación de células tumorales y no tumorales. De esta manera, en estos ensayos podemos encontrar posibles efectos citoestáticos y citotóxicos. Así mismo, permiten cuantificar el número de células vivas o la velocidad de crecimiento de la población celular. Para ello, se miden marcadores de actividad celular como la actividad metabólica, el número de células viables o no viables presentes en un cultivo, el número de divisiones que ocurren en la población, la producción de ATP o la síntesis de ADN. Los métodos utilizados para estas mediciones frecuentemente son ensayos colorimétricos, de unión y tinciones.

Cuando se trabaja con extractos vegetales en alguna línea celular del NCI-60, se debe conocer la concentración del extracto capaz de producir un efecto antiproliferativo. Para ello, se calcula la IC₅₀ que es la concentración necesaria para inhibir en un 50 % la proliferación celular de una línea celular en un determinado periodo de tiempo. De acuerdo con el estudio realizado por Atjansuppat *et al.* (46), la actividad antiproliferativa de

extractos vegetales se categoriza según su concentración inhibitoria media (IC₅₀) en cuatro grupos: ≤ 20 µg/mL, activo; > 20-100 µg/mL, moderadamente activo; > 100-1000 µg/mL débilmente activo y ≥ 1000 µg/mL, inactivo. Con base en este criterio, se pueden tomar decisiones para deducir la actividad de un extracto.

Dilema bioético en investigación del uso de plantas medicinales contra el cáncer

Desde hace miles de años los médicos egipcios y griegos describían el cáncer como enfermedad en sus trabajos. De hecho, se han encontrado momias peruanas y egipcias con cáncer, como se constata en el Papiro Ebers, 4000 años a.c. (47).

Es bien sabido que las enfermedades con características similares al cáncer han aumentado considerablemente en los últimos años y el principal factor de riesgo es la edad. Cada año se diagnostican nuevos casos de cáncer a nivel mundial; sin embargo, existe todavía un enorme desconocimiento social sobre esta enfermedad, ya sea por ignorancia o por el miedo de pensar en la muerte. Este panorama, desafortunadamente favorece algunas falsas ideas en torno al cáncer que se convierten en mitos. Tales mitos y leyendas en torno al cáncer se reproducen de tal modo que aparecen en escena terapias pseudocientíficas, es decir, aquellas prácticas que no poseen valor terapéutico alguno y que no pueden formar parte del cuerpo del conocimiento médico o científico, pues prometen curaciones milagrosas que han empeorado y llevado a la muerte a pacientes que han acudido a ellas (47). Es aquí donde las plantas medicinales juegan un papel importante como alternativa en el tratamiento del cáncer, ya que son una fuente accesible, asequible y culturalmente apropiada para la atención primaria de la salud para más del 80% de la población. La importancia de uso radica en que durante las primeras etapas del cáncer es posible detener la proliferación de las células malignas (48). Las comunidades marginadas de las zonas rurales e indígenas que no tienen acceso a los sistemas de atención médica de su país son quienes dependen de los conocimientos de la medicina

tradicional, puesto que son culturalmente familiares, técnicamente simples, económicos y suelen tener algunos efectos positivos (49).

El objetivo principal de la fitoquímica es el estudio de los constituyentes químicos de las plantas. Dicho estudio abarca su biosíntesis, metabolismo, distribución natural, función biológica, purificación y elucidación de estructuras químicas. Para empezar un estudio fitoquímico eficiente, se recomienda que la especie a estudiar no sea muy rara, que sea accesible por su ubicación y que exista un número suficiente de ejemplares. También se recomienda establecer el valor de la cultura popular sobre las propiedades de las plantas que han utilizado. Posteriormente, esta información puede ser de gran utilidad, por eso el estudio debe ser muy cuidadoso y lo más metódico posible, sin dejar de lado que México se encuentra en sus inicios en el desarrollo y estudio de los productos naturales de manera formal (50).

Las plantas y sus constituyentes como metabolitos secundarios tienen una larga historia de uso en la medicina moderna y en ciertos sistemas de medicina tradicional, ya que son fuentes de medicamentos importantes como atropina, codeína, digoxina, morfina, quinina y vincristina (51). Por lo tanto, hay que evaluar las necesidades de investigación médica con antecedentes y bases éticas.

En cuanto al estudio de las plantas medicinales, la bioética puede definirse como una reflexión sobre la naturaleza y la definición de “lo bueno” en la aplicación de alternativas a enfermedades de padecimiento humano. Tal reflexión se basa en los efectos de una posibilidad tradicional frente a la complejidad de la enfermedad. Como una búsqueda académica, la bioética filosófica y religiosa examina los orígenes, prioridades, énfasis e implicaciones prácticas de diversos bienes en estas aplicaciones de la medicina tradicional y, a su vez, establece la importancia de la cosmovisión ancestral en el entendimiento de la salud desde la relación de los seres humanos con las plantas que conforman su entorno próximo, casa, hábitat. Las personas valoran las diferentes cualidades, pero también sus bienes de varias maneras en relaciones diversas entre sí, por razones de tipo cultural, económico o antropológico, dependiendo de los fines

(52). El uso de las plantas con fines medicinales y conocimiento tradicional se debe identificar y analizar dentro de un conjunto general de valores en esta relación de investigación científica. Por tanto, es prioritario ubicar las necesidades de los pueblos originarios en un entorno natural y el papel de la ciencia en la mejora de los padecimientos de estos pueblos. En esta triada de ciencia, conocimiento tradicional y sociedad (pueblos primigenios), se enfrentan, principios de justicia, responsabilidad y equidad para con los seres humanos.

En general, la ética de la investigación se puede clasificar en cuatro líneas de pensamiento: valor social, validez científica, relación beneficio-riesgo favorable y, por último, asociaciones de colaboración. Esto tendría el potencial de evocar los desafíos específicos en las comunidades internacionales de investigación a base de plantas medicinales, con el fin de abordar todas las deficiencias en la investigación y lograr una práctica bioética adecuada (53).

En el aspecto normativo, en México la recolección y comercialización de especies vegetales está reglamentada, por tanto, para evitar problemas de tipo legal de orden federal, es conveniente conocer los reglamentos, dependencias y trámites idóneos.

Reglamentos

Los reglamentos más importantes en materia de protección de flora y fauna a nivel federal son:

- a) La Norma Oficial Mexicana NOM-059-SEMARNAT-2010, Protección ambiental, Especies Nativas de México de flora y fauna silvestres-Categorías de riesgo y especificaciones para su inclusión, exclusión o cambio-Lista de especies en riesgo, la cual menciona a las especies con riesgo dentro del país.
- b) Ley General del Equilibrio Ecológico y Protección al Ambiente (LGEEPA).
- c) Ley General de Vida Silvestre.
- d) Ley Federal de Derechos, establece las cuotas y las condiciones de estudio y explotación de la flora y fauna silvestres.
- e) Catálogo de la Convención sobre el Comercio

Internacional de Especies Amenazadas de Fauna y Flora Silvestres (CITES, por sus siglas en inglés) de especies amenazadas por extinción a nivel mundial.

Dependencias

Las dependencias que se encargan de la observación de la aplicación adecuada de la legislación y programas ecológicos en México son la SEMARNAT (Secretaría del Medio Ambiente y Recursos Naturales), el INECC (Instituto Nacional de Ecología y Cambio climático) y la PROFEPA (Procuraduría Federal de Protección al Ambiente), esta última se encarga de investigar los delitos ecológicos. En cada municipio también existen las comisiones municipales de ecología o las direcciones del medio ambiente encargadas de la elaboración y cuidado de las disposiciones de sus reglamentos internos. A nivel internacional, se tienen dependencias de la ONU que brindan información científica y financiamiento a programas ecológicos importantes, además de organismos de vigilancia y denuncia que no pertenecen a la ONU, como Greenpeace.

Trámites

El siguiente listado muestra la secuencia de pasos para solicitar un permiso de colecta de plantas. Así mismo, permite un control de colecta y la validación de uso de las plantas, de acuerdo con su categoría de conservación:

- 1) Identificar el género y especie del espécimen a estudiar
- 2) Verificar que no se encuentre en el listado de la CITES o de la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SEMARNAT-2010.
- 3) Realizar un oficio para solicitar el permiso de colecta junto con la solicitud para registro de Unidades de Manejo para la Conservación de Vida Silvestre (UMA).
- 4) Llenar registro del plan de manejo.
- 5) Realizar la colecta y el informe anual de actividades de la UMA.

En cuanto a las decisiones éticas en la medicina y el uso de plantas medicinales, existen varias pautas

en línea que sirven como orientación en el uso de la medicina convencional. Esto incluye los principios de beneficencia, no maleficencia, autonomía del paciente, justicia y responsabilidad pública. Tales principios proporcionan una guía sobre cómo los médicos deben interactuar con los pacientes y cuál es la función principal de los medicamentos en medicina complementaria y alternativa (15). Por su parte, la beneficencia satisface la obligación del médico en la promoción de la buena salud del paciente. Esto requiere medidas apropiadas para que solo se puedan asegurar resultados positivos en el tratamiento de los pacientes, como lo espera la práctica médica (54).

Conclusiones

El cáncer es una de las enfermedades con las mayores tasas de mortalidad en el mundo, además, la cifra de nuevos casos de personas con cáncer ha incrementado sorprendentemente en los últimos años. Debido a la falta de acceso a los servicios de salud pública y al alto costo de los medicamentos utilizados en la quimioterapia, muchas personas que habitan principalmente en zonas rurales han considerado la medicina tradicional para atender esta enfermedad. Sin embargo, la ausencia de una regulación para el uso adecuado de extractos vegetales conlleva a una mala práctica en el tratamiento de las enfermedades de los pacientes que acuden a productos a base de plantas medicinales y, por consiguiente, pueden poner en riesgo su salud. Es por ello que cumplir con un perfil de seguridad y eficacia a través de ensayos clínicos se hace necesario. En la medicina tradicional los efectos terapéuticos que pudieran encontrarse aún no han sido reconocidos; sin embargo, existe una riqueza importante de conocimiento en la medicina tradicional por explorar. Es tarea de la comunidad científica avalar o desmentir el uso tradicional que se le está dando a las especies vegetales. Para lograrlo, se deben cumplir criterios de responsabilidad, honestidad en la información y una validación científica en los efectos del uso de plantas para crear un vínculo entre la teoría, la investigación y la práctica, con la finalidad de ofrecer soluciones a largo plazo y garantizar la protección ética de pacientes

con cáncer que acuden a esta alternativa. Finalmente, es de vital importancia establecer desde la medicina la intervención con fines de pruebas en pacientes con cáncer y, con mayor énfasis, desde la medicina tradicional, aspectos bioéticos relacionados con la salud del paciente. De igual manera, se deben considerar el cumplimiento de la normatividad y la responsabilidad en el uso de plantas, principios de justicia y cuidado de la autonomía con los seres humanos en México y el mundo.

Referencias

1. Badke M, Budó M, Alvim N, Zanetti G, Heisler E. Saberes e prácticas populares de cuidado em saúde com o uso de plantas medicinais. *Texto e Contexto Enferm.* 2012; 21(2): 363-70. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/S0104-07072012000200014>
2. Puente J, Velasco G. ¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla? [Internet]. Sociedad Española de Oncología. 2019 [citado 5 mayo 2020]. Disponible en: <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla>
3. Hanahan D, Weinberg R. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011; 144:646-674. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
4. Rizo P, González A, Sánchez F, Murguía P. Tendencia de la mortalidad por cáncer en México:1990-2012. *Evid. Medica e Investig. en Salud.* 2015; 8(1):5-15.
5. WHO. Nota Descriptiva: Cáncer [Internet]. WHO. 2018 [citado 22 febrero 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
6. Ferlay J, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin D, Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015; 136(5): E359-86. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>
7. Sociedad Mexicana de Oncología. Prevención y diagnóstico oportuno del cáncer [Internet]. Sociedad Mexicana de Oncología. 2016 [citado 9 enero 2020]. Disponible en: https://www.smeo.org.mx/descargables/COPREDOC_GUIA.pdf
8. Roy A, Ahuja S, Bharadvaja N. A Review on Medicinal Plants Against Cancer. *J. Plant Sci Agric Res.* 2017; 2(1): 008.
9. Ocegueda S, Moreno E, Koleff P. Plantas utilizadas en la medicina tradicional y su identificación científica. *Biodiversitas.* 2005; 62: 12-15.
10. WHO. Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023. 2013.
11. Jiménez A. Medicina tradicional. *Boletín del Centro Colaborador de la OPS/OMS en materia de calidad y seguridad del paciente.* 2017; 13: 31-32.
12. Escamilla B, Moreno P, Pérez E, Utrera E, Tronco C, Tronco B, Tronco G. Plantas medicinales de La Matamba y el Piñonal municipio de Jamapa, Veracruz. México: Instituto de Ecología; 2015.
13. Cruz M, Campos R, López R. Visión campesina del uso tradicional de plantas medicinales en huertos de traspatio. *Rev Mex agroecosistemas.* 2016; 3(2): 239-249.
14. Magaña M, Gama L, Mariaca R. El uso de las plantas medicinales en las comunidades maya-chontales de Nacajuca, Tabasco, México. *Polibotánica.* 2010; 29: 213-262.
15. Martínez R. La medicina mexicana, Historia. *Boletín CONAMEP-OPS.* 2017; 10: 10-16.
16. Gale R. Base celular y molecular del cáncer [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. 2018 [citado 18 febrero 2020]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/generalidades-sobre-el-c%C3%A1ncer/base-celular-y-molecular-del-c%C3%A1ncer>
17. Beauchamp T, Childress J. Principles of Biomedical Ethics. USA: Oxford University Press; 2008.
18. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Generalidades y aspectos éticos de la medicina tradicional [Internet]. Gobierno de México. 2017 [citado 30 marzo 2020]. Disponible en: <http://www.innsz.mx/opencms/contenido/investigacion/comiteEtica/medicinaTradicional.html>
19. Cosme I. El uso de las plantas medicinales. *Rev Univ Ver Intercult.* 2008; 23-26.
20. Saavedra D. México, segundo lugar en plantas medicinales. *Academia Gaceta UNAM.* 2018; 5(16): 9.
21. Isah T. Anticancer alkaloids from trees: Development into drugs. *Pharmacogn Rev.* 2016; 10(20): 90-99. Disponible en: <https://doi.org/10.4103/0973-7847.194047>
22. Kopustinskiene DM, Jakstas V, Savickas A, Bernatoniene J. Flavonoids as anticancer agents. *Nutrients.* 2020; 12, 457. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu12020457>
23. Chudzik M, Korzonek-Szlacheta I, Król W. Triterpenes as potentially cytotoxic compounds. *Molecules.* 2015; 20: 1610-1625. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/molecules20011610>

24. Babaei G, Aliarab A, Abroon S, Rasmi Y, Aziz, S. Application of sesquiterpene lactone: A new promising way for cancer therapy based on anticancer activity. *Biomed Pharmacother.* 2018; 106: 239-246. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.131>
25. Gomez-Martinez R, Tlacuilo-Parra A, Garibaldi-Covarrubias R. Use of complementary and alternative medicine in children with cancer in Occidental Mexico. *Pediatr. Blood Cancer.* 2007; 49: 820-823. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pbc.21101>
26. Gerson-Cwilich R, Serrano-Olvera A, Villalobos-Prieto A. Complementary and alternative medicine (CAM) in Mexican patients with cancer. *Clin. Transl. Oncol.* 2006; 8: 200-207. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12094-006-0011-2>
27. Alonso-Castro A, Villareal M, Salazar-Olivo L, Gomez-Sanchez M, Dominguez F, Garcaa-Carranca A. Mexican medicinal plants used for cancer treatment: Pharmacological, phytochemical and ethnobotanical studies. *J Ethnopharmacol.* 2011; 113: 945-972. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.11.055>
28. Schlaepfer L, Mendoza-Espinoza JA. Las plantas medicinales en la lucha contra el cáncer, relevancia para México. *Rev. Mex. Ciencias Farm.* 2010; 41(4):18-27.
29. Millan, J. Percepciones y actitudes de los campesinos del municipio de Tanhuato, Michoacán, sobre el uso de agroquímicos en la agricultura y su impacto ambiental. Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias. Universidad de Guadalajara. 2006
30. Secretaría de Cultura. ¿Sabías que en México hay 68 lenguas indígenas, además del español? [Internet]. Gobierno de México. 2018 [citado 16 abril 2020]. Disponible en: <https://www.gob.mx/cultura/articulos/lenguas-indigenas?idiom=es>
31. Rivas-Morales C, Oranday-Cárdenas M, Verde-Star M. Investigación en plantas de importancia médica. México: Omnia science; 2016. Disponible en: <https://doi.org/10.3926/oms.313>
32. Gheno-Heredia Y, Nava-Bernal G, Martínez-Campos Á, Sánchez-Vera E. Las plantas medicinales de la organización de parteras y médicos indígenas tradicionales de Ixhuatlancillo, Veracruz, México y su significancia cultural. *Polibotánica.* 2011; 31:199-251.
33. Hernández, S. El protocolo de Nagoya en México: un análisis legal del cumplimiento y el papel de los protocolos comunitarios bioculturales. *R Fac Der México.* 2019; 69(275): 611-646. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.22201/fder.24488933e.2019.275-2.69422>
34. Chatfield K, Salehi B, Sharifi-Rad J, Afshar L. Applying an ethical framework to herbal medicine. *Evid-based Complementary Altern Med.* 2018; 128: 1-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2018/1903629>
35. WHO. Directrices de la OMS sobre buenas prácticas agrícolas y de recolección (BPAR) de plantas medicinales. 2003.
36. Centro Orientamento Educativo. Guía de buenas prácticas de recolección y manufactura de plantas medicinales. Buenos Aires: Asociación Argentina de Fitomedicina; 2005.
37. Parkin D, Bray F, Ferlay J, Piasani P. Global cancer statistics, 2002. *CA. Cancer J. Clin.* 2005; 55(2):74-108. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/canjclin.55.2.74>
38. Pisani P, Bray F, Parkin M. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *Int J Cancer.* 2002; 97(1):72-81. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ijc.1571>
39. Wild C, Weiderpass E, Stewart B. Cancer research for cancer prevention [Internet]. International Cancer Control Partnership. 2020 [citado 10 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.iccp-portal.org/sites/default/files/resources/IARC%20World%20Cancer%20Report%202020.pdf>
40. Stewart W, Chris W. World cancer report 2014 [Internet]. International Agency for Research on Cancer. 2014 [citado 11 febrero 2020]. Disponible en: <https://shop.iarc.fr/products/world-cancer-report-2014>
41. WHO. Latest global cancer data: cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018 [Internet]. WHO. 2018 [citado 27 febrero 2020]. Disponible en: https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/09/pr263_E.pdf
42. Louzada S, Adegas F, Chaves R. Defining the sister rat mammary tumor cell lines HH-16 cl.2/1 and HH-16.cl.4 as an In Vitro cell model for Erbb2. *PLoS One.* 2012; 7(1): e29923. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029923>
43. Cossío R, Rojas C, Miranda E, Álvarez J, Figueroa J, Vega C. Cultivo in vitro de células animales y aplicaciones. 1a ed. Libro técnico no 3. México: Instituto Nacional de Investigación Forestales, Agrícolas y Pecuarias; 2011.
44. Freshney RI. Culture of Animal Cells: A manual of basic technique and specialized applications. 6th ed. USA: John Wiley and Sons. 2011. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/9780470649367>
45. National Cancer Institute. NCI-60 Human Tumor Cell Lines Screen [Internet]. National Institutes of Health. 2015 [citado 25 febrero 2020]. Disponible en: https://ntp.cancer.gov/discovery_development/nci-60/
46. Atjanasupatt K, Wongkham W, Meepowpan P, Kittakoop P, Sobhon P, Bartlett A, Whitfield P. In vitro screening for anthelmintic and antitumour ac-

- tivity of ethnomedicinal plants from Thailand. *J. Ethnopharmacol.* 2009; 129(3): 475-482. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.03.010>
47. Grupo español de pacientes con cáncer. Mitos y pseudoterapias creados en torno al cáncer. Grupo español de pacientes con cáncer. Madrid, España. 2016.
 48. Ahmad R, Ahmad N, Naqvi AA, Shehzad A, Al-Ghamdi MS. Role of traditional islamic and arabic plants in cancer therapy. *J Tradit and Complement Med.* 2016; 7(2):195-204. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2016.05.002>
 49. Sivakrishnan, S. Traditional herbal medicines a review. *Int J Res Anal Rev.* 2018; 5(4): 611-614.
 50. Gómez D. Apoyo teórico-práctico al laboratorio de fitoquímica. Trabajo Práctico Educativo. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Veracruzana. Orizaba, Veracruz. 2003.
 51. Patil M, Khan P. Primary phytochemical studies of catunaregam spinosa (thunb.) Tirven for secondary metabolites. *Int. J. Pharma Bio Sci.* 2017; 8(2): 320-323. Disponible en: <https://doi.org/10.22376/ijpbs.2017.8.2.p320-323>
 52. Norton B. Searching for sustainability: interdisciplinary essays in the philosophy of conservation biology. *Cambridge Studies in Philosophy and Biology.* 2002. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/CBO9780511613821>
 53. Emanuel E, Wendler D, Killen J, Grady C. What makes clinical research in developing countries ethical? The benchmarks of ethical research. *J Infect Dis.* 2004; 189: 930-937. Disponible en: <https://doi.org/10.1086/381709>
 54. Kemper K, Cohen M. Ethics meet complementary and alternative medicine: new light on old principles. *Contemp. Paediatr.* 2004; 4: 482-487. Disponible en: <https://doi.org/10.1367/A04-050R.1>

