



USO DE AMIGDALINA EN PACIENTES CON CÁNCER: REVISIÓN
SISTEMÁTICA DE ALCANCE

REALIZADO POR

Sonia Alejandra Milanés Escobar
Nelia Patricia Cuadrado Velásquez
Brenda Milena Del Valle Zapata

TUTORES

Ana María Barragán González MD, MPH
Alejandro Oyono Ondo Méndez Biol, MsC, PhD

USO DE AMIGDALINA EN PACIENTES CON CÁNCER: REVISIÓN
SISTEMÁTICA DE ALCANCE

Trabajo de grado para optar al título de especialista en
Epidemiología

Sonia Alejandra Milanés Escobar
Estudiante de Especialización de Epidemiología
Sonia.milanes@urosario.edu.co

Nelia Patricia Cuadrado Velásquez
Estudiante de Especialización de Epidemiología
nelia.cuadrado@urosario.edu.co

Brenda Milena Del Valle Zapata
Estudiante de Especialización de Epidemiología
brenda.delvalle@urosario.edu.co

Universidad del Rosario- Universidad CES
Especialización en Epidemiología
Facultad de Medicina
2019

“Las Universidades del Rosario y CES no se hacen responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Contenido

1.	RESUMEN.....	7
2.	ANTECEDENTES.....	9
3.	OBJETIVOS.....	13
3.1	<i>Objetivo general</i>	13
3.2	<i>Objetivos específicos</i>	13
4.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	14
4.1	<i>Población</i>	14
4.2	<i>Concepto</i>	16
4.3	<i>Contexto</i>	18
5.	TIPO DE FUENTES	20
5.1	<i>Estrategia de búsqueda</i>	20
5.2	<i>Extracción de resultados</i>	20
6.	PRESENTACIÓN DE RESULTADOS.....	21
6.1	<i>Características de la literatura encontrada</i>	22
6.2	Caracterizar la población de pacientes con cáncer y características de uso de la Amigdalina	24
6.3	<i>Condiciones de salud posteriores al uso de Amigdalina</i>	27
7.	DISCUSIÓN.....	32
8.	CONCLUSIONES	35
9.	IMPLICACIONES PARA INVESTIGACIÓN	36
10.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	37
11.	RECONOCIMIENTOS.....	38
12.	REFERENCIAS	39
13.	Anexos.....	47
13.1	<i>Estrategia de búsqueda por base de datos consultada</i>	47
13.2	<i>Plantilla para la extracción y características de los estudios</i>	50

Identificación del proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario - Universidad CES

Dependencia: Programa de Especialización en Epidemiología

Título de la investigación: USO DE AMIGDALINA EN PACIENTES CON CÁNCER:
REVISIÓN DE ALCANCE

Tipo de investigación: Revisión sistemática de alcance

Investigador principal: Sonia Alejandra Milanés Escobar, Nelia Patricia Cuadrado
Velásquez, Brenda Milena Del Valle Zapata

Asesor clínico o temático: Alejandro Oyono Ondo Méndez Ph. D.

Asesor metodológico: Ana María Barragán González MD, MPH

1. RESUMEN

Antecedentes: El cáncer es una de las enfermedades crónicas que representa mayor morbilidad y mortalidad en la población a nivel mundial. A pesar de la existencia de múltiples tratamientos convencionales con un cierto grado de efectividad probada, se ha reportado aumento en la tendencia de preferencia por terapias alternativas por parte de los pacientes con cáncer. Uno de los determinantes para preferir terapias alternativas se relaciona con la frecuencia de efectos secundarios no deseados, asociados a los tratamientos convencionales. Dentro de las terapias alternativas se ha propuesto la Amigdalina, pero se desconoce la extensión y naturaleza de la literatura respecto de esta molécula.

Objetivo: Describir la naturaleza, variedad y extensión de la literatura alrededor del uso de Amigdalina en pacientes con cáncer.

Metodología: Revisión sistemática de literatura de alcance (Scoping review). Se consultaron las bases MEDLINE a través de PUBMED, EMBASE, LILACS y de literatura gris en google scholar. Se incluyeron todos los estudios realizados en pacientes humanos o realizados con tejido humano (*in vitro*) que padecieran de cualquier tipo de cáncer. Respecto al uso de Amigdalina, se incluyó el uso en cualquiera de sus presentaciones y vías de administración. Se utilizó un filtro para identificar estudios en cáncer. Tres revisores (SM, NC y BV) de forma independiente, realizaron la tamización y extracción de datos. No se limitó la búsqueda por tiempo de publicación ni idioma. Se sintetizó información relacionada con: autores, año de publicación, país, tipo de estudio, tamaño de muestra, población, tipo de intervención, entre otros.

Resultados: Se recuperaron 2.402 referencias. Se removieron los artículos duplicados. En el tamizaje a partir del título y resumen se excluyen 399 artículos. Se revisaron 216 artículos en texto completo y se evaluaron criterios de inclusión. Se incluyeron 35 referencias en la síntesis. La mayoría de los artículos fueron revisiones narrativas (n = 15), seguido de estudios experimentales *in vitro* (n = 12), reportes de casos (n= 4) y revisiones sistemáticas (n=2), de estudios observacionales (n=2). El principal país en publicar fue Estados Unidos,

reportándose más revisiones narrativas (n=15); Alemania principalmente publicó estudios experimentales *in vitro* (n=11).

Discusión: La búsqueda de literatura realizada para este scoping review fue extensa, posiblemente no se recuperó toda la evidencia disponible alrededor del uso de Amigdalina. Esta revisión tiene algunas limitaciones: la calidad particular de cada artículo y la heterogeneidad de la información encontrada; la limitación de mayor importancia fue la escasez de ensayos clínicos aleatorizados y el consecuente impedimento para realizar un metaanálisis que aporte una visión mas clara y certera acerca a la efectividad y seguridad del uso de este medicamento. Esto hace mas compleja la interpretación y el análisis de los datos recolectados.

Conclusión: No hubo discrepancia entre los autores para no recomendar el uso de Amigdalina como tratamiento para pacientes con cáncer, a pesar de que los estudios *in vitro* en células humanas mostraran beneficios en cuanto a reducción de crecimiento celular e inhibición del ciclo celular; la serie de casos mostraron: la relación entre la dosis, via de administración de Amigdalina y la presentación de los efectos adversos, intoxicación y medición de niveles de cianuro en sangre. Tuvimos limitaciones por la escasez en la calidad de los datos obtenidos y no se identificó evidencia confiable respecto a la efectividad de Amigdalina, persistiendo dudas sobre su eficacia y seguridad en el manejo de pacientes con cáncer.

Palabras clave: Laetrile, amigdalina, amigdalosida, neoplasia, efectividad.

2. ANTECEDENTES

El cáncer es una de las enfermedades crónicas no transmisibles que presenta mayor carga de enfermedad (1). En el año 2018 hubo 18 millones de casos nuevos, con una tasa estimada cercana a 250 por cada 100 mil habitantes, cifras reportadas para países desarrollados, incluyendo todos los cánceres y ambos sexos (2). En América del sur las tasas oscilaron entre 138 y 253 por cada 100 mil habitantes, siendo Uruguay el país con mayores tasas (3). En relación a la mortalidad, la cifra reportada para todas las edades y en ambos sexos en Europa, Rusia y Japón, fue de 216,7 por cada 100 mil habitantes (4). En las Américas en el año 2018 se reportan 1,8 millones de muertes y los países con mayores tasas fueron Canadá, Estados Unidos y Uruguay (5). Se estima que estas cifras aumenten a consecuencia del envejecimiento poblacional (3).

En el año 2010, el cáncer generó un costo aproximado de US \$1,6 billones, relacionado con la atención en salud y pérdida de productividad (4). Los costos en países de ingresos altos, como Taiwán, estuvo entre US \$350 y 674 mil dólares (5), mientras que en países de ingresos medios, como México, el costo anual estuvo entre US \$7036 y US \$10,071 (6).

El cáncer afecta a un importante grupo poblacional en el mundo, para el que se ha avanzado en diferentes alternativas para su tratamiento. La elección del tratamiento se hace siguiendo tres objetivos principales: 1) curación, 2) reducción del tamaño del tumor o 3) paliación (7). Dentro de los tratamientos contra el cáncer se incluyen: procedimientos quirúrgicos, inmunoterapia, genoterapia (7), radioterapia, quimioterapia (incluida hormonoterapia y el tratamiento molecular) (8–10), trasplante de células madre, bifosfonatos, terapia complementaria y recientemente medicina dirigida por objetivos (11). El tratamiento puede usarse solo o en combinación con otros según el tipo de cáncer y su estadio (12).

El principio terapéutico de la radioterapia es dañar el ADN celular de manera directa o indirecta. Este mecanismo causa apoptosis, necrosis o catástrofe mitótica en el tejido que se vea expuesto (13). Dentro de los efectos secundarios de esta terapia

se ha descrito fatiga, anorexia, náuseas y vómito (14). La quimioterapia también tiene un efecto sobre el ADN (14). El mecanismo de acción de los medicamentos que afectan el ADN difieren de acuerdo a las fases del ciclo celular para inducir apoptosis (15). Dentro de los grupos farmacológicos se describen: los alquilantes, antimetabolitos, agentes derivados del platino, inhibidores de topoisomerasas. Los mecanismos de acción se describen en la tabla 1.

Tabla 1. Mecanismos de acción y ejemplos de la quimioterapia convencional

Grupo farmacológico	Mecanismo de acción	Ejemplo
Alquilantes (15,16)	Incorporar grupos alquilo a las cadenas de ADN principalmente en la fase de reposo celular G0.	Derivados del gas mostaza Etiliniminas Alquilsulfonatos Nitrosoureas
Antimetabolitos (15,16)	Inhiben la acción de las enzimas relacionadas con la síntesis de purinas y pirimidinas del ADN causando alteración de la síntesis de los ácidos nucleicos.	Antagonistas del ácido fólico (metotrexato) Antagonistas de la pirimidinas (5-fluoracilo y citarabina) Antagonistas de las purinas (6-mercaptopurina y 6-tioguanina)
Agentes derivados del platino (15,16)	Forman enlaces covalentes con la guanina y adenina que destruyen el ADN.	Cisplatino Carboplatino Oxaliplatino
Inhibidores de topoisomerasas (15,16)	Interfieren con la acción de las enzimas topoisomerasas I y II modificando la estructura terciaria de doble hélice del ADN sin alterar la secuencia de nucleótidos.	Topotecan Irinotecan
Alcaloides de la vinca y taxanos (15,16)	Interaccionan con los microtúbulos y alteran la mitosis.	Vinblastina Vincristina Paclitaxel

Elaboración propia de las autoras.

Dentro de los efectos tóxicos más frecuentemente asociados al uso de terapias convencionales contra el cáncer se encuentra: vómito, mucositis, diarrea, estreñimiento, supresión de la médula ósea, alopecia, reacciones cutáneas, dolor,

fatiga, depresión (12,16), disfunción gonadal y fibrosis pulmonar (14,17). Reportes alrededor del mundo indican que los efectos secundarios son unos de los principales. Otro factor preponderante es la disponibilidad y acceso a los mismos. Mientras en Estados Unidos y Europa se reporta frecuencia de uso entre 30% al 40%, en China la frecuencia de uso ha sido reportada cercana al 80% de pacientes con cáncer (12). Las razones reportadas por pacientes como justificación para el uso de terapias alternativas en Turquía incluyeron prevención de progresión de la enfermedad (29,9%), reducción de los efectos tóxicos de la quimioterapia (22,3%) y mantenimiento del bienestar psicológico (13,4%) (12).

El Centro Nacional de Medicina Alternativa y Complementaria de Estados Unidos (18), clasifica estas terapias en cinco categorías Sistemas integrales o completos, terapias biológicas, métodos de manipulación y basados en el cuerpo, enfoques sobre la mente y el cuerpo y terapias sobre la base de la energía. Algunos de los mecanismos de acción de terapia biológica se describen en la tabla 2.

Tabla 2. Mecanismos de acción y ejemplos de algunas terapias biológicas

Nombre	Acción esperada	Ejemplo
Amigdalina	Selectiva a las células tumorales debido a su alto nivel de tiocianato.	Laetrile
Jengibre (19,20)	Reducción de náuseas por su efecto antiinflamatorio y antiespasmódico, al unirse con el receptor 5-HT ₃ a nivel intestinal.	Jengibre
Carvacol y timol (21)	Antimicrobiano	Orégano Tomillo

Elaboración propia de las autoras.

Uno de los tratamientos alternativos propuestos para controlar el cáncer es la Amigdalina, un compuesto semisintético (mandelonitrilo-β-glucurónido), que se encuentra en las semillas de los duraznos, manzanas verdes y almendra amarga, entre otros (22). Se ha investigado a través de estudios *in vitro* en ratas, los cuales han mostrado que el metabolismo de primer paso de la amigdalina en el intestino

delgado, donde la molécula esta se hidroliza a prunasina, en la pared del yeyuno proximal, mediada por la actividad enzimática $\beta(1-6)$ -glucosidasa (23). El mandelonitrilo resultante se disocia en cianuro y benzaldehído (23). El cianuro rápidamente se convierte en tiocianato, reacción catalizada por la tiosulfato sulfurtransferasa (24), conduciendo, según algunos autores, a una intoxicación selectiva de las células tumorales susceptibles (25). La respuesta selectiva estaría relacionada con su alto nivel de la enzima Beta 1-6-glucosidasa, junto con una pérdida de la enzima, tiosulfato sulfurtransferasa, en dichos tejidos (25). En el intestino humano hay alta actividad de hidrolización de amigdalina (26), consistente con los reportes de intoxicación por cianuro si esta se administra por vía oral (27). Hasta donde conoce las autoras, los reportes de la naturaleza, extensión y tipo de la literatura alrededor de la Amigdalina son escasos y conocer esta información es relevante para orientar revisiones sistemáticas futuras dirigidas a probar la efectividad y seguridad de la molécula como coadyuvante en el manejo del cáncer.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Describir la naturaleza, variedad y extensión de la literatura alrededor del uso de Amigdalina en pacientes con cáncer.

3.2 Objetivos específicos

1. Describir las características de la literatura encontrada.
2. Caracterizar la población de pacientes con cáncer tratados con Amigdalina.
3. Describir las características de uso de la Amigdalina.
4. Descripción de las condiciones de salud posteriores al uso de Amigdalina.

4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

La presente revisión siguió la metodología corresponde a la de Revisión Sistemática de Alcance de The Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual 2017 Methodology for JBI Scoping Reviews. Se elaboró la pregunta de investigación de acuerdo con los componentes de la nemotecnia PCC de la metodología referida (28).

Pregunta de investigación:

P = Población: Pacientes con cáncer

C = Concepto: Amigdalina

C = Contexto: Síntomas, acción sobre células y niveles de cianuro

La pregunta de investigación que se construyó fue:

¿Cuál es la naturaleza, variedad y extensión de la evidencia disponible y emergente alrededor del uso de Amigdalina en pacientes con cáncer?

4.1 Población

Se incluirán todos los estudios epidemiológicos, estudios *in vitro* en células humanas, así como reporte o reportes de caso, resúmenes de congreso, revisiones narrativas que reporte el uso de Amigdalina en pacientes con cualquier tipo de cáncer.

A continuación, se describen algunos detalles sobre el metabolismo del cáncer y los procesos fisiológicos asociados para entender el potencial efecto de la amigdalina.

- Metabolismo del cáncer

El primer paso de la respiración celular es la obtención de Acetil-CoA, seguido por los procesos mitocondriales del ciclo de Krebs y la fosforilación oxidativa, siendo la mitocondria el organelo en donde produce la mayor cantidad de ATP (30). Una de las vías más importantes de la obtención de Acetil-CoA es la glucólisis. La

transformación de glucosa en piruvato genera 2 moléculas ATP por cada una de glucosa y la transformación mitocondrial de piruvato a Acetil-CoA le permite a la célula llevar a cabo el ciclo de Krebs y la fosforilación oxidativa, generando entre 32 y 36 moléculas de ATP (30). La alta tasa de división de las células cancerosas implica que los metabolitos del ciclo de Krebs se desvíen a funciones anabólicas, impidiendo la generación mitocondrial de ATP y por ende, la célula requiere de una mayor captación de glucosa para la obtención de ATP (31). Esta dependencia anormal de la glucólisis se conoce como el "efecto Warburg" (32), fenómeno que no se presenta en todos tipos de cáncer (33).

Las células defectuosas no completan la respiración celular por mutaciones en su ADN, el ácido carbónico y ácido láctico productos de glucólisis, contribuyen a la supervivencia de las células cancerosas (34), favorece la invasión del tumor (35) e impide el reconocimiento de las células malignas por parte del sistema inmune (31,36). Esto genera un microambiente en donde las células tumorales y las células utilizan productos del metabolismo anaerobio a través del reciclaje por vías metabólicas complementarias favoreciendo al crecimiento y supervivencia de la célula cancerosa (37).

- Hipoxia y ambiente tumoral

En el microambiente tumoral se genera un estado de estrés celular; la vasculatura perteneciente y/o subyacente al tumor tiene morfología alterada que reduce la capacidad de entregar oxígeno lo que genera un ambiente hipóxico y ácido el cual carece de nutrientes por el aumento de glucólisis anaerobia (38). En respuesta a condiciones hipóxicas, la subunidad alfa del factor 1 inducible por hipoxia (HIF1- α) es activada y se incrementa el ritmo de glucólisis anaerobia reduciendo la conversión de glucosa a los productos vistos en células normales (39). La hipoxia junto a la activación de HIF1- α promueven procesos metastásicos en tejidos cercanos al aumentar la expresión de la proteína TWIST. Las células epiteliales aumentan su capacidad móvil por medio de la transición epitelio-mesenquimal (EMT) que a su vez provee protección a las células cancerosas (40).

- Cambios Genéticos y Metabolismo de las Células Cancerosas

En comparación con una célula normal, las células cancerosas tiene mutaciones o cambios en su ADN, que resultan en la expresión de genes capaces de incrementar la división celular, que de manera adaptativa, pueden inducir la glucólisis (39). Dichos genes, conocidos como oncogenes, son los responsables de promover la transformación de una célula normal en una maligna que desarrollará un determinado tipo de cáncer (39). El AKT, un oncogén envuelto en el metabolismo y supervivencia de las células cancerosas, puede ser activado en respuesta de un ambiente hipóxico en presencia de la proteína HIF1- α , lo cual aumenta la supervivencia de las células cancerosas (39). Otros oncogenes, RAS y MYC, son activados frecuentemente en células cancerosas, estas de igual manera contribuyen al aumento de glucólisis aeróbica (41).

De igual forma, en células cancerosas, los genes supresores tumorales, es decir los genes encargados de detener el crecimiento celular, son desactivados (38). La pérdida del gen supresor de tumor p53 provoca el efecto Warburg haciendo que las células dependan de procesos glucolíticos (38). El factor de crecimiento derivado del endotelio vascular (VEGF) es una proteína capaz de promover la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis), la cual aumenta en las células malignas para mantener el suministro de nutrientes para crecer, el metabolismo de las células cancerígenas puede proveer pistas para plantear nuevos objetivos de tratamiento (42).

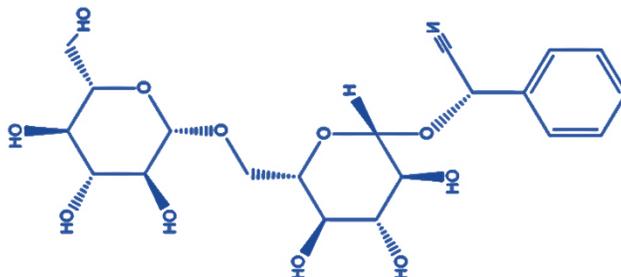
4.2 Concepto

- Origen de la Amigdalina y mecanismo de acción

En el año 1803, J.C. Schrader, quien descubrió por primera vez la amigdalina y en el mismo año Pierre-Jean Robiquet químico francés, aisló la amigdalina de la almendra amarga (27,43). Este glucósido cianógeno se encuentra en las semillas de diversas frutas pertenecientes al grupo Rosaceae, como los duraznos, ciruelas y albaricoques; su nomenclatura molecular $C_{20}H_{27}NO_{11}$, químicamente contiene una

unidad de benzaldehído, una unidad de ácido hidroacínico y dos unidades de glucosa (43). La estructura molecular de la Amigdalina se presenta en la figura 1.

Figura 1. Estructura química de la Amigdalina (43)



La amigdalina es uno de los compuestos naturales utilizados en la medicina tradicional china, se sugiere un posible efecto antitumoral y la atenuación de reacciones adversas de la radioterapia y quimioterapia (44). Se le han atribuido efectos inmunorreguladores, antioxidantes, antibacterianas y antiinflamatorias (45). Su efecto antitumoral fue descrito y publicado en 1979 por Lea y Koch en el Journal of the National Cancer Institute (JNCI) (46). El término “Laetrile” se refiere a un compuesto semisintético que representa un acrónimo usado por la industria farmacéutica para simplificar el uso del término *levo*-mandelonitrilo-beta-glucoronósido (LAEvomandeloniTRILE-glucoside) mientras que “mandelonitrile” se atribuye a la amigdalina en su forma purificada (22). Está disponible en presentación oral y parenteral (intravenosa e intramuscular (46).

El efecto antitumoral de la amigdalina ocurre por su efecto citotóxico y la alteración del ciclo celular que induce a la apoptosis. Usando citometría de flujo, un estudio *in vitro* midió el efecto de exposición en células tumorales de próstata a diferentes concentraciones de amigdalina, evidenciando un aumento de la Fase G0/G1 y disminución significativa en la fase G2/M y de síntesis secundaria al bloqueo de expresión de genes codificantes para las proteínas del ciclo celular CKD1 y CKD2, ciclina A y B (47). En pacientes con cáncer del colon, una dosis de 5 mg/ml por 24 horas, redujo la expresión génica y proteica de células SNU-C4 en relación a la proliferación celular (24).

Estudios experimentales en animales proponen que el efecto de Amigdalina en células cancerosas produce ácido cianhídrico (cianuro de hidrogeno) como metabolito final (34). La hidrólisis del enlace glucosídico entre el azúcar y los grupos arilo de la amigdalina, catalizado por la enzima B-glucosidasa, libera ácido cianhídrico, el cual inhibe la citocromo-c oxidasa, enzima terminal de la fosforilación oxidativa mitocondrial. Como consecuencia, el cianuro inhibe la producción de adenosin trifosfato (ATP), generando una reducción en los niveles energéticos de la células e induciendo la muerte celular (29). En estudios in vitro de tejido animal, las células normales contienen la enzima tiosulfato sulfurotransferasa, también conocida como “rodanasa”, capaz de convertir el ácido cianhídrico en su estado no toxico, dicha enzima está ausente en las células tumorales lo que explica su vulnerabilidad frente al cianuro (48–51).

Estudios adicionales en pacientes con cáncer de mama se evidenció que el uso de amigdalina, aumentó la expresión de la proteína proapoptotica Bax y disminuyó la Bcl-2 junto a la procaspasa-3, es decir, regulando las proteínas involucradas en la apoptosis (43,52). Adicionalmente, la amigdalina tendría efectos antiinflamatorios, bloqueando las vías de señalización NF- κ B y NLRP3 (53), que a su vez reducen la expresión de citoquinas proinflamatorias (pro-IL-1 β) inducidas por lipopolisacaridos (54,55); destruyendo el microentorno del tumor y al mismo tiempo evitando la evasión inmune, crecimiento y metástasis del mismo (54).

4.3 Contexto

El cianuro liberado por el metabolismo de la amigdalina, inhibe la producción de adenosin trifosfato (ATP) en la respiración celular, generando una reducción en los niveles energéticos de la células e induciendo la muerte celular (29).

El efecto en seres humanos se ha reportado en: niveles de cianuro en sangre (mg/dl o μ g/ml) y la vía de administración (oral, intramuscular o intravenosa). Los efectos secundarios son: cefalea, nauseas, vomito, encefalopatía hipóxica, dolor abdominal,

taquicardia, taquipnea y disnea. Los estudios *in vitro* en tejido tumoral humano miden el tipo de efecto celular obtenido (alteración del ciclo celular, reguladores de crecimiento, comportamientos adhesión-invasión, entre otros) y describen las moléculas implicadas (48–51). Se medirán los deselances ya mencionados para evaluar la relación entre uso de Amigdalina en pacientes con cáncer.

5. TIPO DE FUENTES

Para identificar documentos potencialmente relevantes, se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos bibliográficas desde junio hasta agosto de 2015: MEDLINE, EMBASE, LILACS, google scholar. Las estrategias de búsqueda fueron apoyadas con referencistas expertos en búsquedas bibliográficas de la Universidad del Rosario. Las estrategias de búsqueda final para cada una de las bases se presentan en Anexo 1. Los resultados de la búsqueda final se exportaron a Mendeley y con el soporte del software libre Rayyan (56).

5.1 Estrategia de búsqueda

A partir de términos MESH, DESC, Emtree para el tema, se realizará una búsqueda sistemática de la literatura en las bases de datos relevantes PUBMED, EMBASE, LILACS, Google Scholar. La estrategia se encontrará en el anexo 1.

5.2 Extracción de resultados

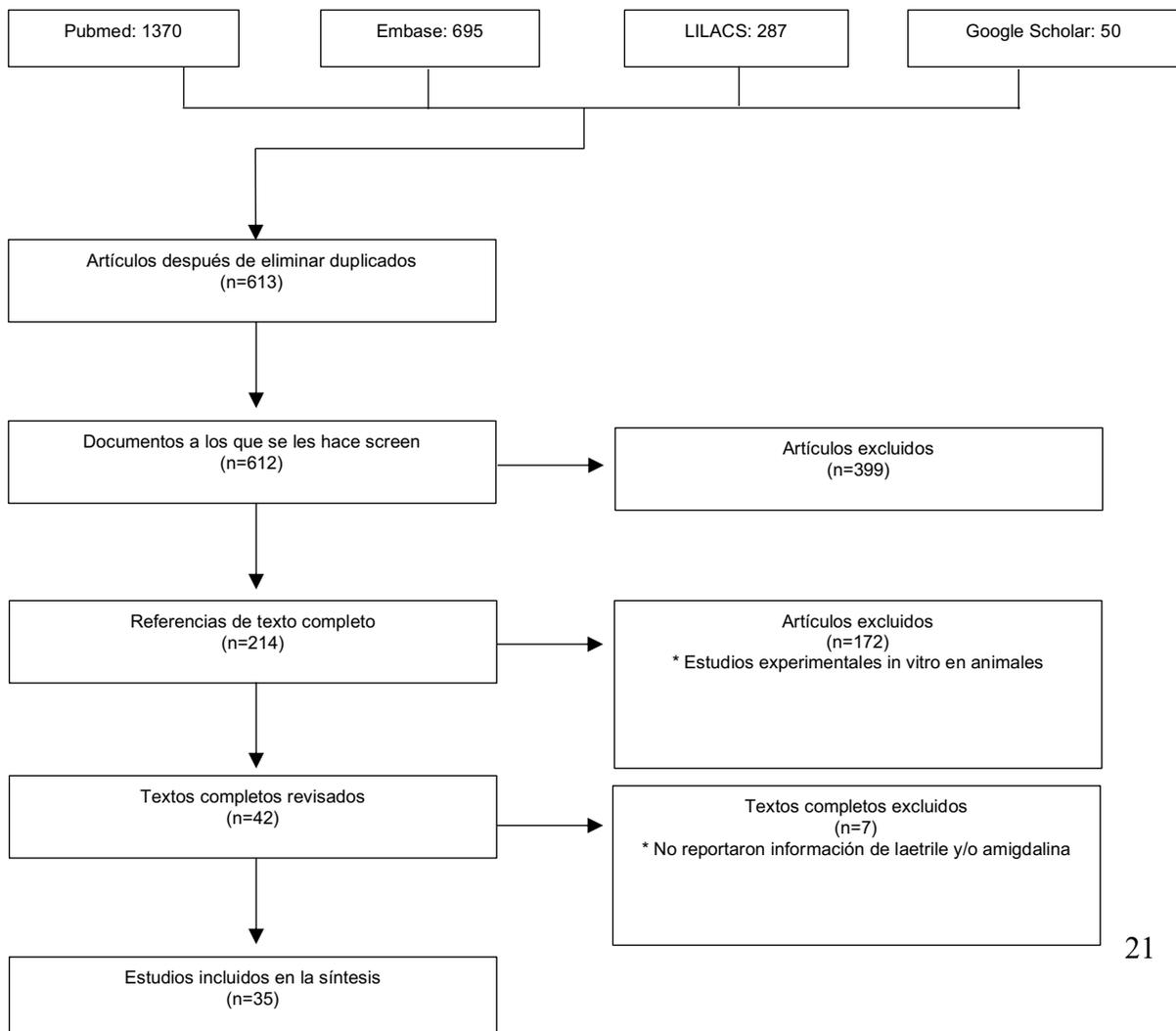
Tres revisores (SM, NC y BV) diseñaron un formato en Excel identificando las variables a extraer. Los revisores hicieron la extracción de forma independiente, discutieron los resultados y actualizaron el archivo un proceso iterativo. Los elementos que se incluyeron en el formato de extracción fueron: autor, año de publicación del artículo, idioma, país, tipo de estudio, tamaño de muestra, población, tipo de intervención, molécula, tipo de cáncer, efectos secundarios, cianuro en suero, dosis de Amigdalina. La presentación de resultados se hizo siguiendo la secuencia de los objetivos específicos. (Ver anexo 14.2)

6. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

Se revisaron 2.402 referencias de las distintas bases de datos, después se removieron los artículos duplicados, se revisan 613 referencias. A partir del título y resumen se excluyen 399 artículos. Se revisaron 216 artículos con texto completo y se evaluaron criterios de inclusión. Se excluyen 172 artículos por ser estudios experimentales *in vitro* en animales. De las referencias restantes 44, se excluyen 7 porque no reportaron información de Laetrile y/o Amigdalina. Finalmente quedando 35 referencias en la síntesis. (Ver flujograma 1).

Flujograma de presentación de fuentes de información. Diagrama PRISMA-P de acuerdo con PRISMA Extensión for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation (57).

Figura 1. Flujograma PRISMA-ScR



6.1 Características de la literatura encontrada

Se encontraron 35 artículos, de los cuales la mayoría fueron revisiones narrativa (n=15), seguido de estudios experimentales *in vitro* en células humanas (n=12), reportes de casos (n= 4), revisiones sistemáticas (n=1), de estudios observacionales (n=1), series de casos no consecutivos (n=1) y retrospectivos (n=1). Relacionado con la frecuencia de las publicaciones, Estados Unidos, fue el país que publicó con mayor frecuencia, reportándose más revisiones narrativas en la década de los setenta. Los estudios de tipo experimentales *in vitro* en tejido humano fueron publicados a partir del año 2.000, en su mayoría en Alemania. (Ver tabla 3).

Tabla 3. Descripción de la literatura del uso de Amigdalina en pacientes con cáncer

N°	Autores	Año de publicación	País	Idioma	Tipo de Estudio
1	F.B., Hodges.	1973	Estados Unidos	Ingles	Revision narrativa
2	Thomas H, Jukes	1976	Estados Unidos	Ingles	Revision narrativa
3	J.P., Lewis	1977	Estados Unidos	Ingles	Revision narrativa
4	C., Faw; R., Ballentine; L., Ballentine; J., Van Eys;	1977	Estados Unidos	Ingles	Observacional
5	A.E., Gunn;	1978	Estados Unidos	Ingles	Revision narrativa
6	J., Newmark; R.O.,	1981	Estados Unidos	Ingles	Experimental <i>In vitro</i>
7	Ames MM, Moyer TP, Kovach JS, Moertel CG, Rubin J	1982	Estados Unidos	Ingles	Serie de casos no consecutivo
8	S., Milazzo; S., Lejeune; E., Ernst;	2007	Alemania	Ingles	Revisión sistemática de la literatura
9	B., Cassileth;	2009	Estados Unidos	Ingles	Revision narrativa
10	D.B., Korman;	2012	Rusia	Ingles	Revision narrativa
11	H., Lam; P., Gilmore; S., Bradley; S.H.L., Thomas;	2012	Estados Unidos	Ingles	Reporte de caso
12	J., Makarevic; E., Jünger; I., Tsaur; A., Haferkamp; R., Blaheta;	2013	Alemania	Ingles	Experimental <i>In vitro</i>
13	J., Makarevic; I., Tsaur; E., Jünger; M., Reiter; J., Mani; A., Haferkamp; R., Blaheta;	2013	Alemania	Ingles	Experimental <i>In vitro</i>
14	L., Seghers; M.W., Veen; J., Salome; P., Hamberg;	2013	Estados Unidos	Ingles	Reporte de caso

N°	Autores	Año de publicacion	Pais	Idioma	Tipo de Estudio
15	J., Makarević; I., Tsauro; E., Jünger; M., Reiter; J., Mani; A., Haferkamp; R., Blaheta;	2014	Alemania	Ingles	Experimental <i>In vitro</i>
16	Makarević J1, Rutz J1, Juengel E1, Kaufuss S2, Reiter M1, Tsauro I1, Bartsch G1, Haferkamp	2014	Alemania	Ingles	Experimental <i>In vitro</i>
17	J., Makarević; J., Rutz; E., Juengel; S., Kaufuss; I., Tsauro; K., Nelson; J., Pfitzenmaier; A.,	2014	Alemania	Ingles	Experimental <i>In vitro</i>
18	Z., Song; X., Xu;	2014	India	Ingles	Revision narrativa
19	S., Kapoor;	2014	Estados Unidos	Ingles	Revision narrativa
20	R., A Blaheta; R. Mager; A., Haferkamp; E., Juengel;	2015	Alemania	Aleman	Revision narrativa
21	H., Sauer; C., Wollny; I., Oster; E., Tutdibi; L., Gortner; S., Gottschling; S., Meyer;	2015	Austria	Alemán	Reporte de caso
22	L., Qian; B., Xie; Y., Wang; J., Qian;	2015	Estados Unidos	Ingles	Experimental <i>In vitro</i>
23	Hye Min Lee, Aree Moon;	2016	Korea del sur	Ingles	Experimental <i>In vitro</i>
24	E., Juengel; A., Thomas; J., Rutz; J., Makarevic; I., Tsauro; K., Nelson; A., Haferkamp; R.A., Blaheta;	2016	Grecia	Ingles	Experimental <i>In vitro</i>
25	J., Makarević; I., Tsauro; E., Juengel; H., Borgmann; K., Nelson; C., Thomas; G., Bartsch; A., Haferkamp; R.A., Blaheta;	2016	Paises bajos	Ingles	Experimental <i>In vitro</i>
26	A., Konstantatos; M., Shiv Kumar; A., Burrell; J., Smith;	2017	Inglaterra	Ingles	Reporte de caso
27	B., Moradi; S., Heidari-Soureshjani; M., Asadi-Samani; Q., Yang;	2017	India	Ingles	Revision narrativa
28	F.Ç., Yılmaz; A., Uçar;	2018	Emiratos Arabes	Ingles	Revision narrativa
29	M., Saleem; J., Asif; M., Asif; U., Saleem;	2018	Paises bajos	Ingles	Revision narrativa
30	P., Liczbiński; B., Bukowska;	2018	Inglaterra	Ingles	Revision narrativa
31	V., Jaswal; J., Palanivelu; R., C;	2018	Inglaterra	Ingles	Revision narrativa
32	W., Cassiem ; M., De Kock;	2019	Inglaterra	Ingles	Experimental <i>In vitro</i>
33	J., Mani; J., Rutz; S., Maxeiner; E., Juengel; D., Bon; F., Roos; F.K.-H., Chun; R.A., Blaheta;	2019	Escocia	Ingles	Estudio retrospectivo
34	M.M., Abboud; W., Al Awaida; H.H., Alkhateeb; A.N., Abu-Ayyad;	2019	Estados Unidos	Ingles	Experimental <i>In vitro</i>

N°	Autores	Año de publicación	País	Idioma	Tipo de Estudio
35	J., Shi; Q., Chen; M., Xu; Q., Xia; T., Zheng; J., Teng; M., Li; L., Fan;	2019	Estados Unidos	Ingles	Revisión narrativa

6.2 Caracterizar la población de pacientes con cáncer y características de uso de la Amigdalina

Los artículos reportan el uso de Amigdalina en diferentes tipos de cáncer: vejiga (n=14), colon (n=6) y próstata (n=4). Algunos artículos no especificaban, vías de administración ni duración de la terapia biológica. Sin embargo, los que reportaban varían las dosis dependiendo del tipo de tumor, oscilando entre 6 gr/día hasta 9 gr/día al igual que la duración de la administración de Amigdalina se reportó entre 24 horas hasta 5 meses. Las vías de administración reportadas son: oral (n= 6) , intravenosa (n=4), no reportan (n=17). (Ver tabla 4).

Tabla 4. Descripción del uso de amigdalina y caracterización de la población con cáncer.

N°	Autores	Tamaño de la muestra	Población	Tipo de cáncer	Terapia biológica	Dosis	Vía de administración	Duración de la terapia biológica
1	F.B., Hodges.	N/A	N/A	Cáncer sin especificar	Laetrile®	Sin información	Sin información	Sin información
2	Thomas H, Jukes	N/A	N/A	Cáncer sin especificar	Laetrile®	Sin información	Sin información	Sin información
3	J.P., Lewis	N/A	N/A	Cáncer sin especificar	Laetrile®	Sin información	Sin información	Sin información
4	C., Faw; R., Ballentine; L., Ballentine; J., Van Eys;	69	Pacientes ambulatorios pediátricos y sus padres	Cáncer sin especificar	Laetrile®	Sin información	Sin información	5 semanas
5	A.E., Gunn;	N/A	N/A	Cáncer sin especificar	Laetrile®	Sin información	Sin información	Sin información
6	J., Newmark; R.O.,	19	Células de tejido tumoral humano	Cáncer de Intestino delgado	Amigdalina o Prunasina	N/A	N/A	N/A
7	Ames MM, Moyer TP, Kovach JS, Moertel CG, Rubin J	178	Pacientes en "terapia metabólica" contra el cáncer	Cáncer sin especificar	D-mandelonitrilo-β-D-glucosido-6-β-D-glucosido	6 g/día 9 g/día	Oral e intravenoso	Sin información
8	S., Milazzo; S., Lejeune; E., Ernst;	281	Cáncer	Cáncer sin especificar	D-mandelonitrilo-β-D-glucosido-6-β-D-glucosido	6 g/día 7,5 g/día 9 g/día	Intramuscular, Oral, Intravenoso	21-37 días

N°	Autores	Tamaño de la muestra	Población	Tipo de cáncer	Terapia biológica	Dosis	Vía de administración	Duración de la terapia biológica
9	B., Cassileth;	N/A	N/A	Cáncer sin especificar	Amigdalina	Sin información	Sin información	Sin información
10	D.B., Korman;	N/A	N/A	Cáncer sin especificar	Amigdalina	Sin información	Sin información	Sin información
11	H., Lam; P., Gilmore; S., Bradley; S.H.L., Thomas;	1	Paciente femenina de 63 años	Carcinoma metastásico de pulmón	Novodalin (amigdalina)	500 mg	Oral	5 meses
12	J., Makarevic; E., Jünger; I., Tsaur; A., Haferkamp; R., Blaheta;	0.5×10 ⁶ células/ml	Células de tejido tumoral humano UMUC-3, TCCSUP o RT112.	Cáncer de vejiga	Amigdalina	10 mg/ml	N/A	24 horas hasta 2 semanas
13	J., Makarevic; I., Tsaur; E., Jünger; M., Reiter; J., Mani; A., Haferkamp; R., Blaheta;	N/A	Células de tejido tumoral humano	Cáncer de vejiga	Amigdalina	10 mg/ml	N/A	2 semanas
14	L., Seghers; M.W., Veen; J., Salome; P., Hamberg;	1	Paciente masculino de 58 años	Carcinoma metastásico de colon	Semillas de albaricoque	70 unidades/día	Oral	45 días
15	J., Makarevic; I., Tsaur; E., Jünger; M., Reiter; J., Mani; A., Haferkamp; R., Blaheta;	N/A	Células de tejido tumoral humano UMUC-3, TCCSUP o RT112.	Cáncer de vejiga	Amigdalina	10 mg/ml	N/A	2 semanas
16	Makarević J1, Rutz J1, Juengel E1, Kaulfuss S2, Reiter M1, Tsaur I1, Bartsch G1, Haferkamp	100 µl, 1×10 ⁴ células/ml	Células de tejido tumoral humano UMUC-3, TCCSUP o RT112.	Cáncer de vejiga	Amigdalina	1,25 a 10 mg/ml	N/A	2 semanas
17	J., Makarević; J., Rutz; E., Juengel; S., Kaulfuss; I., Tsaur; K., Nelson; J., Pfitzenmaier; A.,	0.5×10 ⁶ células/ml	Células de tejido tumoral humano UMUC-3, TCCSUP o RT112.	Cáncer de vejiga	Amigdalina	10 mg/ml	N/A	24 horas a 2 semanas
18	Z., Song; X., Xu;	N/A	N/A	Cáncer sin especificar	Amigdalina	Sin información	Sin información	Sin información
19	S., Kapoor;	N/A	N/A	Cáncer sin especificar	Amigdalina	Sin información	Sin información	Sin información

N°	Autores	Tamaño de la muestra	Población	Tipo de cáncer	Terapia biológica	Dosis	Vía de administración	Duración de la terapia biológica
20	R., A Blaheta; R. Mager; A., Haferkamp; E., Juengel;	N/A	N/A	Cáncer sin especificar	Amigdalina	Sin información	Sin información	Sin información
21	H., Sauer; C., Wollny; I., Oster; E., Tutdibi; L., Gortner; S., Gottschling; S., Meyer;	1	Paciente masculino de 4 años	Ependimoma metastásico	Amigdalina	N/A	Oral e intravenoso	Sin información
22	L., Qian; B., Xie; Y., Wang; J., Qian;	5×10 ⁴ células/ml	Células de tejido tumoral humano	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	Amigdalina	2,5 a 5 mg/ml	N/A	48 horas
23	Hye Min Lee, Aree Moon;	1×10 ⁴ células/ml	Células de tejido tumoral humano	Cáncer de mama triplenegativo Hs578T	Amigdalina	N/A	N/A	Sin información
24	E., Juengel; A., Thomas; J., Rutz; J., Makarevic; I., Tsaur; K., Nelson; A., Haferkamp; R.A., Blaheta;	N/A	Células de tejido tumoral humano	Carcinoma de riñón	Amigdalina	10 mg/ml	N/A	24 horas a 2 semanas
25	J., Makarević; I., Tsaur; E., Juengel; H., Borgmann; K., Nelson; C., Thomas; G., Bartsch; A., Haferkamp; R.A., Blaheta;	N/A	Células de tejido tumoral humano	Cáncer de próstata	Amigdalina	10 mg/ml	N/A	24 horas a 2 semanas
26	A., Konstantatos; M., Shiv Kumar; A., Burrell; J., Smith;	1	Paciente 67 años	Cáncer de próstata	Extracto de grano de albaricoque	Diario (no específica dosis)	N/A	5 años
27	B., Moradi; S., Heidari-Soureshjani; M., Asadi-Samani; Q., Yang;	N/A	N/A	Cáncer de colon	Almendra amarga	Sin información	Sin información	Sin información
28	F.Ç., Yilmaz; A., Uçar;	N/A	N/A	Cáncer sin especificar	Amigdalina	Sin información	Sin información	Sin información
29	M., Saleem; J., Asif; M., Asif; U., Saleem;	N/A	N/A	Cáncer sin especificar	Amigdalina	Sin información	Sin información	Sin información
30	P., Liczbiński; B., Bukowska;	N/A	N/A	Cáncer sin especificar	Amigdalina	Sin información	Sin información	Sin información
31	V., Jaswal; J.,	N/A	N/A	Cáncer sin especificar	Amigdalina	Sin información	Sin información	Sin información

N°	Autores	Tamaño de la muestra	Población	Tipo de cáncer	Terapia biológica	Dosis	Vía de administración	Duración de la terapia biológica
	Palanivelu; R., C;							
32	W., Cassiem; M., De Kock;	Sin información	Células de tejido tumoral humano	Cáncer de colon	Extracto de granos de albaricoque y durazno	1g	N/A	24, 48 y 72 horas
33	J., Mani; J., Rutz; S., Maxeiner; E., Juengel; D., Bon; F., Roos; F.K.-H., Chun; R.A., Blaheta;	55	55 pacientes	Tumor Urológico	Amigdalina	500 mg 6 mg IV (n=28) 9 mg IV (n=1) 15 mg IV (n=1) 18 mg IV (n=25)	Oral e Intravenoso	4 a 6 días (Tratamiento IV)
34	M.M., Abboud; W., Al Awaida; H.H., Alkhateeb; A.N., Abu-Ayyad;	Sin información	Células de tejido tumoral humano	Cáncer de mama MCF-7 y T47D	Amigdalina	Sin información	Sin información	Sin información
35	J., Shi; Q., Chen; M., Xu; Q., Xia; T., Zheng; J., Teng; M., Li; L., Fan;	N/A	N/A	Cáncer sin especificar	Amigdalina	Sin información	Sin información	Sin información

6.3 Condiciones de salud posteriores al uso de Amigdalina

Se reportó toxicidad por cianuro (n= 6) algunos en sangre con rangos de letalidad (n= 3), algunos artículos reportan efectos secundarios como: náusea, vómito, cefalea, disnea, encefalopatía hipóxica, palpitaciones (n= 7), en los estudios *in vitro* se reportó actividad celular: disminuye el crecimiento, la proliferación y el comportamiento invasivo de las células tumorales de vejiga *in vitro* (n = 4), artículos que no recomiendan el uso de Amigdalina (n= 14) y artículos que son imparciales en la recomendación de uso de Amigdalina (n=2) . (Ver tabla 5)

Tabla 5. Reporte de tipo de cáncer, efectos secundarios, tipo de actividad celular medida, cianuro en sangre y conclusiones sobre los efectos descritos en cada artículo (positivos y/o negativos).

N	Autores	Tipo de cáncer	Efectos secundarios	Tipo de actividad celular medida	Cianuro en suero	Conclusiones
1	F.B., Hodges.	Cáncer sin especificar	Sin información	Sin información	Sin información	La prescripción de laetrile en pacientes con cáncer se considera como una conducta no ética.
2	Thomas H, Jukes	Cáncer sin especificar	Sin información	Sin información	Sin información	El uso de laetrile no está calificado como tratamiento para el cáncer; se gasta grandes cantidades de dinero en su estudio, el cual es en vano.
3	J.P., Lewis	Cáncer sin especificar	Sin información	Sin información	Sin información	El autor está en desacuerdo con el uso de Laetrile. Se requiere aprobar la efectividad y seguridad de los medicamentos.
4	C., Faw; R., Ballentine; L., Ballentine; J., Van Eys;	Cáncer sin especificar	Sin información	Sin información	Sin información	El uso de laetrile y la asistencia de los curanderos religiosos fueron los remedios nombrados con mayor frecuencia como uso de tratamiento alternativo para el cáncer.
5	A.E., Gunn;	Cáncer sin especificar	Sin información	Sin información	Sin información	Laetrile no tiene significancia en el manejo del cáncer. Afirman: "Esperar que no muchas personas resulten lastimadas".
6	J., Newmark; R.O.,	Cáncer de Intestino delgado	Sin información	Sin información	Sin información	No se detectó actividad hidrolítica de amigdalina o prunasina por la enzima β -glucosidasa en tejido tumoral humano.
7	Ames MM, Moyer TP, Kovach JS, Moertel CG, Rubin J	Cáncer sin especificar	Disnea, obnubilación, cefalea, vomito y dermatitis.	Sin información	3,1 a 3,5 μ g/ml	No se observaron beneficios en términos de cura, mejora o estabilización del cáncer, mejoría de los síntomas o la cura. Se evidenció toxicidad por cianuro, algunos en sangre con rangos de letalidad. La amigdalina (Laetrile), es una droga tóxica e inefectiva contra el cáncer.
8	S., Milazzo; S., Lejeune; E., Ernst;	Cáncer sin especificar	Náusea, vómito, vértigo, dolor de cabeza, obnubilación, distensión abdominal, irritación venosa	Sin información	2,01 μ g /ml 3,7 μ g /ml	Laetrile tiene efectos beneficiosos para los pacientes con cáncer y no está respaldada por datos clínicos sólidos.
9	B., Cassileth;	Cáncer sin especificar	Sin información	Sin información	Sin información	El mecanismo de acción de la amigdalina es desconocido. Las teorías que explican su actividad antitumoral han demostrado ser falsas; su administración oral induce intoxicación por cianuro y la muerte. Los pacientes no deben usar este suplemento.
10	D.B., Korman;	Cáncer sin especificar	Sin información	Sin información	Sin información	La hipótesis del efecto antitumoral de la amigdalina o laetrile mediado por cianuro no tiene confirmación experimental; hay una probabilidad muy alta de desarrollar intoxicación por cianuro; a pesar de no contar con el permiso de la FDA, aun se anuncia, produce y distribuye como medicamento antitumoral.
11	H., Lam; P., Gilmore; S., Bradley; S.H.L., Thomas;	Carcinoma metastásico de pulmón	Taquicardia, hiperventilación, hipoxemia.	Sin información	4,38 mg/L.	Este caso demuestra una paciente con concentraciones elevadas de cianuro en sangre por el consumo crónico de amigdalina.

N	Autores	Tipo de cáncer	Efectos secundarios	Tipo de actividad celular medida	Cianuro en suero	Conclusiones
12	J., Makarevic; E., Jünger; I., Tsaur; A., Haferkamp; R., Blaheta;	Cáncer de vejiga	Sin información	Adhesión y migración celular	Sin información	La amigdalina promueve la translocación y pérdida de la integrina <i>in vitro</i> e influye en un fenotipo tumoral menos agresivo.
13	J., Makarevic; I., Tsaur; E., Jünger; M., Reiter; J., Mani; A., Haferkamp; R., Blaheta;	Cáncer de vejiga	Sin información	Crecimiento celular	Sin información	La amigdalina bloquea el crecimiento de las células en el carcinoma de vejiga. Se iniciará estudios en animales para evaluar su utilidad clínica.
14	L., Seghers; M.W., Veen; J., Salome; P., Hamberg;	Carcinoma metastásico de colon	Nausea, vómito, hipernea, cefalea, palpitaciones, cianosis y obnubilación.	Sin información	118 mg/L.	La ingesta diaria de 70 granos de albaricoque por mas de 6 semanas induce química hepática anormal.
15	J., Makarevic; I., Tsaur; E., Jünger; M., Reiter; J., Mani; A., Haferkamp; R., Blaheta;	Cáncer de vejiga	Sin información	Proliferación e invasión	Sin información	La Amigdalina disminuye la proliferación y el comportamiento invasivo de las células tumorales de vejiga <i>in vitro</i> , integrando la amigdalina en las estrategias de tratamiento convencionales podría convertirse en una opción innovadora fundamentada.
16	Makarević J1, Rutz J1, Juengel E1, Kaulfuss S2, Reiter M1, Tsaur I1, Bartsch G1, Haferkamp	Cáncer de vejiga	Sin información	Sin información	Sin información	Se ha demostrado que la amigdalina bloquea el crecimiento de las células de cáncer de vejiga. La supresión de cdk2 y ciclina A podría ser un mecanismo relevante que define como la amigdalina puede detener o reducir la proliferación tumoral.
17	J., Makarević; J., Rutz; E., Juengel; S., Kaulfuss; I., Tsaur; K., Nelson; J., Pfitzenmaier; A.,	Cáncer de vejiga	Sin información	Composición de la integrina (adhesión) e invasión	Sin información	La acción de la amigdalina depende de la composición de integrina de la célula tumoral inicial. La acumulación o pérdida de integrina, su translocación y renovación pueden contribuir a un fenotipo tumoral menos agresivo en presencia de amigdalina. Sin embargo, estas conclusiones no pueden trasladarse al entorno clínico.
18	Z., Song; X., Xu;	Cáncer sin especificar	Sin información	Sin información	Sin información	La amigdalina tiene una clara actividad farmacológica, pero aún hay poca investigación detallada de su mecanismo de acción por lo cual debe estudiarse para desarrollar fármacos antitumorales.
19	S., Kapoor;	Cáncer sin especificar	Sin información	Sin información	Sin información	El uso de amigdalina se acompaña de múltiples efectos adversos. El riesgo/beneficio no es favorable para la amigdalina. Muchos estudios corroboran sus efectos secundarios y la muerte.
20	R., A Blaheta; R. Mager; A., Haferkamp; E., Juengel;	Cáncer sin especificar	Sin información	Sin información	Sin información	La medicina complementaria y alternativa, (CAM) ha aumentado constantemente en popularidad en las últimas décadas; en pacientes con cáncer, el 80% en USA y 50% de europeos usan CAM como complemento. Sin embargo, la efectividad es pobre. Los defensores consideran la amígdala como un remedio natural, mientras que los oponentes lo niegan y advierten contra los efectos secundarios tóxicos.

N	Autores	Tipo de cáncer	Efectos secundarios	Tipo de actividad celular medida	Cianuro en suero	Conclusiones
21	H., Sauer; C., Wollny; I., Oster; E., Tutdibi; L., Gortner; S., Gottschling; S., Meyer;	Ependimoma metastásico	Encefalopatía, Glasgow 3, acidosis láctica.	Sin información	Elevado	El envenenamiento por cianuro puede ser la causa de encefalopatía grave en niños que reciben tratamiento CAM con sustancias que contienen glucósidos cianogénicos.
22	L., Qian; B., Xie; Y., Wang; J., Qian;	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	Sin información	Sin información	Sin información	La amigdalina inhibió la proliferación, invasión y migración <i>in vitro</i> de las células cancerosas no pequeñas de pulmón; esto se debe a la regulación de la expresión de la integrina y E-cadherina y las vías de señalización clave como Akt-mTOR.
23	Hye Min Lee, Aree Moon;	Cáncer de mama triplenegativo Hs578T	Sin información	Sin información	Sin información	La amigdalina inhibe la proliferación de células de cáncer de mama al inducir apoptosis; también inhibió la adhesión celular indicando que la amigdalina es un posible agente proapoptótico y antiadhesivo que merece futuras investigaciones.
24	E., Juengel; A., Thomas; J., Rutz; J., Makarevic; I., Tsaur; K., Nelson; A., Haferkamp; R.A., Blaheta;	Carcinoma de riñón	Sin información	Sin información	Sin información	La amigdalina inhibe la progresión del ciclo celular y el crecimiento de las células tumorales alterando la expresión de cdk1 y ciclina B. Aunque no se ha detectado efectos necróticos <i>in vitro</i> , son posibles los efectos tóxicos por la degradación de la amigdalina a HCN.
25	J., Makarević; I., Tsaur; E., Juengel; H., Borgmann; K., Nelson; C., Thomas; G., Bartsch; A., Haferkamp; R.A., Blaheta;	Cáncer de próstata	Sin información	Sin información	Sin información	La amigdalina posee actividad antitumoral significativa en líneas celulares PCa sensibles a castración como las resistentes a la castración. Se reportó aumento en la fase G0/G1y disminución significativa de la fase G2/M. También hubo bloqueo de la expresión de genes codificantes para las proteínas del ciclo celular CKD1 y CKD2, ciclina A y B. La amigdalina merece ser evaluada con fines terapéuticos.
26	A., Konstantatos; M., Shiv Kumar; A., Burrell; J., Smith;	Cáncer de próstata	Hipoxia	Sin información	Sin información	Este es un caso de dosificación crónica de medicamentos complementarios que pueden provocar toxicidad crónica nociva.
27	B., Moradi; S., Heidari-Soureshjani; M., Asadi-Samani; Q., Yang;	Cáncer de colon	Sin información	Sin información	Sin información	Hasta donde sabemos no hay ensayos clínicos aleatorizados con derivados de la amigdalina; aún no se han realizado debido a su potencial de envenenamiento inducido por cianuro. Los resultados confiables sobre este tema no están disponibles, lo que impide llegar a conclusiones definitivas de su uso.
28	F.Ç., Yilmaz; A., Uçar;	Cáncer sin especificar	Sin información	Sin información	Sin información	No hay evidencia convincente de que la amigdalina tiene efectos positivos en pacientes con cáncer.
29	M., Saleem; J., Asif; M., Asif; U., Saleem;	Cáncer sin especificar	Sin información	Sin información	Sin información	Aún se necesitan ensayos clínicos bien planificados de la amigdalina <i>in vivo</i> para la aprobación de su uso en humanos
30	P., Liczbiński; B., Bukowska;	Cáncer sin especificar	Sin información	Sin información	Sin información	Los estudios <i>in vitro</i> han demostrado que la amigdalina induce apoptosis, inhibe la adhesión celular e inhibe la metástasis. También inhibe la proliferación celular y tiene efecto antiinflamatorio.

N	Autores	Tipo de cáncer	Efectos secundarios	Tipo de actividad celular medida	Cianuro en suero	Conclusiones
31	V., Jaswal; J., Palanivelu; R., C;	Cáncer sin especificar	Sin información	Sin información	Sin información	No hay forma definitiva de señalar el consorcio microbiano de cada individuo y proporcionar una dosis oral segura.
32	W., Cassiem; M., De Kock;	Cáncer de colon	Sin información	Sin información	Sin información	Se encontró una reducción de la expresión génica y proteica relacionadas con la proliferación celular de células con cáncer de colon. La presencia de amigdalina puede causar niveles bajos de ATP e inducir pincosis o necrosis. Las células HT-29 probablemente procedan a la necrosis en presencia de daño abierto del ADN. La ingesta diaria debido al índice terapéutico estrecho y al riesgo reducido de toxicidad basado en la forma de administración puede hacer que estos granos sean un agente quimiopreventivo viable.
33	J., Mani; J., Rutz; S., Maxeiner; E., Juengel; D., Bon; F., Roos; F.K.-H., Chun; R.A., Blaheta;	Tumor Urológico	Aumento de cianuro en sangre y disminución de lactato en sangre	Sin información	Antes de amigdalina IV= 34,74 µg / L después a la administración de amigdalina IV= 66,20 µg / L	La administración de amigdalina se aumento con la elevación de cianuro en sangre, el cual no induce una acidosis metabólica ya que el lactato disminuye.
34	M.M., Abboud; W., Al Awaida; H.H., Alkhateeb; A.N., Abu-Ayyad;	Cáncer de mama MCF-7 y T47D	Sin información	Sin información	Sin información	La amigdalina es capaz de reducir el crecimiento de las células MCF-7 y T47D. Uno de los efectos antitumorales de la amigdalina se basa en su capacidad para inducir estrés oxidativo al generar malondialdehído (MDA) y niveles de glutatión oxidasa.
35	J., Shi; Q., Chen; M., Xu; Q., Xia; T., Zheng; J., Teng; M., Li; L., Fan;	Cáncer sin especificar	Sin información	Sin información	Sin información	Se necesita mas investigación para conocer los mecanismos farmacológicos de la amigdalina en términos de la dosis óptima y la viabilidad de combinarse con otros medicamentos antitumorales.

7. DISCUSIÓN

El cáncer es una de las enfermedades crónicas no transmisibles que presenta mayor carga de enfermedad a nivel mundial (1); afecta a un importante grupo poblacional, para el que se ha avanzado en diferentes alternativas para su tratamiento (7). La elección del tratamiento se hace siguiendo tres objetivos principales: 1) curación, 2) reducción del tamaño del tumor o 3) paliación (7).

Sin embargo, se ha reportado efectos secundarios asociados al uso de terapias convencionales: vómito, mucositis, diarrea, estreñimiento, supresión de la médula ósea, alopecia, reacciones cutáneas, dolor, fatiga, depresión (12,16). Los reportes alrededor mundo indican que estos efectos son unos de los principales determinantes del uso de terapias alternativas (12,58). La Amigdalina es uno de los tratamientos alternativos propuestos para controlar y curar el cáncer.

Esta revisión de alcance (scoping review) tuvo como objetivo describir la naturaleza, variedad y extensión de la evidencia alrededor del uso de la Amigdalina en pacientes con cáncer. En respuesta a nuestra pregunta de investigación se incluyeron en el análisis 35 artículos, los cuales incluyeron un total de 306 pacientes principalmente en Alemania, Estados Unidos, Escocia, Austria e Inglaterra.

En la literatura encontrada, conforme a la década de los ochenta y noventa, Estados Unidos fue el país con mayor número de estudios y publicaciones respecto a la Amigdalina a pesar de que en la actualidad los países que reportan mayor uso de terapias alternativas están en Europa y Asia. Sin embargo, a partir del año 2000 hasta la actualidad, se suman países como Alemania, Inglaterra y Medio Oriente.

Dentro del grupo metodológico de las revisiones narrativas, los autores de estas concuerdan en que no se debe usar la Amigdalina, como terapia alternativa para curar el cáncer ya que la información disponible no tiene soporte y/o respaldo en ensayos clínicos aleatorizados y el riesgo de intoxicación por cianuro sigue siendo elevado.

Los signos y síntomas están descritos en los reportes de casos: náuseas, vómito, encefalopatía hipóxica, cefalea y niveles de cianuro en sangre que en la mayoría de

los pacientes alcanzaron rangos de letalidad. No obstante, ninguno de estos reportes aportó información sobre el seguimiento a corto o largo plazo.

La serie de casos no consecutivos más representativa fue realizada por Moertel CG en 1982 en Estados Unidos, el cual incluyó 178 pacientes, con dosis orales y parenterales (intramuscular e intravenosa) de D-mandelonitrilo- β -D-glucosido-6- β -D-glucosido (59). Reportaron: niveles de cianuro en rango de letalidad, no se observaron beneficios en términos de cura, mejora o estabilización del cáncer, no mejoría de los síntomas (59).

Los estudios experimentales *in vitro* en células humanas, en periodos de 24 horas, 2 semanas e inclusive hasta 5 meses, se evidenció que la Amigdalina es capaz de detener la progresión del ciclo celular afectando su proliferación y reduce el comportamiento invasivo de las células tumorales al interferir en la translocación y pérdida de integrina en los ejemplares de cáncer de vejiga; en genotipos tumorales menos agresivos se encontró que disminuye el estrés oxidativo.

El estudio retrospectivo del año 2019 con 55 pacientes que presentaban tumores urológicos, recibieron Amigdalina oral y/o intravenosa por 4 a 6 días reportaron aumento de cianuro en sangre y curiosamente una disminución del lactato, indicando que no hay acidosis metabólica al presentarse la intoxicación (25). El estudio observacional realizado por Faw y cols. se aplicó una entrevista a 69 pacientes pediátricos ambulatorios, con diferentes tipos de cáncer, respondieron sus padres haber usado Amigdalina (60). Esto pone en contexto la percepción de los pacientes con cáncer y sus familiares frente al uso de terapias alternativas a pesar no estar reguladas .

Encontramos que la revisión sistemática realizada por Milazzo y cols. es la más reciente acerca del uso de Amigdalina :“Laetrile for cancer: a systematic review of the clinical evidence” publicada en el año 2007 la cual concluye que no hay evidencia fiable sobre la efectividad de laetrile (61).

La búsqueda de literatura realizada para este scoping review fue extensa, posiblemente no se recuperó toda la evidencia disponible alrededor del uso de

Amigdalina. Esta revisión tiene algunas limitaciones: la calidad particular de cada artículo y la heterogeneidad de la información encontrada; la limitación de mayor importancia fue la escases de ensayos clínicos aleatorizados y el consecuente impedimento para relizar un metaanálisis que aporte una visión mas clara y certera acerca a la efectividad y seguridad del uso de este medicamento. Esto hace mas compleja la interpretación y el análisis de los datos recolectados.

8. CONCLUSIONES

Después de la construcción de los antecedentes, realizar una búsqueda avanzada y extensa, esta revisión tipo scoping review, recopiló literatura heterogénea con el objetivo de describir la evidencia disponible que diera respuesta a nuestra pregunta de investigación. Se expusieron los desenlaces obtenidos en términos de: niveles de cianuro en sangre, dosis, vías administración, efectos secundarios, efecto celular obtenido de los estudios *in vitro* y finalmente, nuestra pregunta de investigación tuvo respuesta al analizar cada uno de los desenlaces. No hubo discrepancia entre los autores para no recomendar el uso de Amigdalina como tratamiento para pacientes con cáncer, a pesar de que los estudios *in vitro* en células humanas mostraran beneficios en cuanto a reducción de crecimiento celular e inhibición del ciclo celular; la serie de casos mostraron: la relación entre la dosis, vía de administración de Amigdalina y la presentación de los efectos adversos, intoxicación y medición de niveles de cianuro en sangre. Tuvimos limitaciones por la escasez en la calidad de los datos obtenidos y no se identificó evidencia confiable respecto a la efectividad de Amigdalina, persistiendo dudas sobre su eficacia y seguridad en el manejo de pacientes con cáncer.

Por los resultados encontrados no se pudo identificar, evidencia confiable de la efectividad de Amigdalina, y aún siguen existiendo dudas sobre su seguridad en el tratamiento pacientes con cáncer.

9. IMPLICACIONES PARA INVESTIGACIÓN

Para la construcción de futuras revisiones sistemáticas, se deben tener en cuenta los estudios *in vivo* o *in vitro* en animales, estos podrían ser la base de ensayos clínicos una vez se identifiquen dosis y vías de administración seguras. Se recomienda estar atentos ante los avances científicos en el campo de la medicina complementaria y/o biológica.

10. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Teniendo en cuenta el artículo 11 de la resolución No. 008430 de octubre de 1993, expedida por el Ministerio de salud de la República de Colombia, el presente trabajo está clasificado como investigación sin riesgo. Se trata de una investigación basada en la revisión de documentos científicos con fin documental y académico. Se tendrá especial cuidado con la referenciación bibliográfica, respetando los derechos de autor. No se realizaron intervenciones en pacientes, ya que la población corresponde a los artículos que se revisaron en las diferentes bases de datos electrónicas, por tanto, no requiere la realización de consentimiento informado. En este estudio no pretende poner en riesgo el buen nombre de las revistas ni de los investigadores.

11. RECONOCIMIENTOS

Queremos agradecer a Dios por las bendiciones recibidas y por permitirnos cumplir nuestras metas y objetivos. Gracias a la universidad CES y Rosario por instruirnos como personas y profesionales especialistas.

A nuestros tutores y docentes que con su conocimiento, paciencia y motivación ayudaron a cumplir este logro.

A nuestros familiares por su apoyo.

Gracias.

12. REFERENCIAS

1. Muñoz NJM, Gómez FR, Martínez MLO, Lopez MGG. Instituto Nacional de Salud, Observatorio Nacional de Salud, Quinto Informe ONS: carga de enfermedad por enfermedades crónicas no transmisibles y discapacidad en Colombia. 2015;239. Available from: [https://www.ins.gov.co/Direcciones/ONS/Informes/5. Carga de enfermedad ECNT.pdf](https://www.ins.gov.co/Direcciones/ONS/Informes/5_Carga_de_enfermedad_ECNT.pdf)
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J cancer* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2019 Jun 24];136(5):E359-86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25220842>
3. OPS/OMS. OPS/OMS | Programa de Cáncer [Internet]. 2019. Available from: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=292:cancer-program&Itemid=3904&lang=es
4. WHO. El diagnóstico temprano del cáncer salva vidas y reduce los costos de tratamiento [Internet]. 2017. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/detail/03-02-2017-early-cancer-diagnosis-saves-lives-cuts-treatment-costs>
5. Chu P-C, Hwang J-S, Wang J-D, Chang Y-Y. Estimation of the Financial Burden to the National Health Insurance for Patients with Major Cancers in Taiwan. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 2008 Jan;107(1):54–63. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S092966460860008X>
6. González-Robledo MC, Wong R, Ornelas HA, Knaul FM. Costs of breast cancer care in Mexico: analysis of two insurance coverage scenarios. *Ecancermedicalscience* [Internet]. 2015 [cited 2019 Jun 25];9:587. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26557885>
7. Cajaraville J Carreras J Massó M J Tamés GM. Sociedad española de farmacia hospitalaria .Oncología, Capítulo 14. [cited 2019 Jul 3]; Available from: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo2/CAP14.pdf>

8. Paul Symonds R, Foweraker K. Principles of chemotherapy and radiotherapy. *Curr Obstet Gynaecol* [Internet]. 2006 Apr 1 [cited 2019 Jun 24];16(2):100–6. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0957584706000205>
9. Silvia Aibar et al. Manual de enfermería oncologica Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. [cited 2019 Aug 27]. p. Pagina 23-29. Available from:
http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000011cnt-08-manual_enfermeria_08-03.pdf
10. Sadeghi M, Enferadi M, Shirazi A. External and internal radiation therapy: Past and future directions. *J Cancer Res Ther* [Internet]. 2010 [cited 2019 Jun 24];6(3):239. Available from:
<http://www.cancerjournal.net/text.asp?2010/6/3/239/73324>
11. Cancer Reserach UK. Tratamiento para el cáncer | Cáncer en general | Cancer Research UK [Internet]. [cited 2019 Jul 7]. Available from:
<https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancer-in-general/treatment>
12. Irmak Z, Tanrıverdi Ö, Ödemiş H, Demir Uysal D. Use of complementary and alternative medicine and quality of life of cancer patients who received chemotherapy in Turkey. *Complement Ther Med* [Internet]. 2019 [cited 2019 Jul 10];44:143–50. Available from: www.elsevier.com/locate/ctim
13. Gzell C, Back M, Wheeler H, Bailey D, Foote M. Radiotherapy in Glioblastoma: the Past, the Present and the Future. *Clin Oncol* [Internet]. 2017 Jan [cited 2019 Sep 5];29(1):15–25. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0936655516303168>
14. Longo DL (Dan L, Based on (expression): Harrison TR. Harrison’s hematology and oncology. XIX. New York : McGraw-Hill Education Medical, [2017]; 2017. 832 p.
15. Calderillo Ruiz Miguel Quintana Quintana G. ONCOLOGÍA GENERAL PARA PROFESIONALES DE LA SALUD DE PRIMER CONTACTO [Internet]. Ciudad de Mexico; 2017 [cited 2019 Aug 27]. Available from:
www.permanyer.com
16. Mustian KM, Sprod LK, Janelins M, Peppone LJ, Mohile S. Exercise

- Recommendations for Cancer-Related Fatigue, Cognitive Impairment, Sleep problems, Depression, Pain, Anxiety, and Physical Dysfunction: A Review. *Oncol Hematol Rev* [Internet]. 2012 [cited 2019 Jul 10];8(2):81–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23667857>
17. Crawford J, Ozer H, Stoller R, Johnson D, Lyman G, Tabbara I, et al. Reduction by Granulocyte Colony-Stimulating Factor of Fever and Neutropenia Induced by Chemotherapy in Patients with Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 1991 Jul 18 [cited 2019 Jul 7];325(3):164–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1711156>
 18. Asociación Española Contra el Cáncer. Tipos de terapias alternativas [Internet]. [cited 2019 Sep 5]. Available from: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tratamientos/otros-tratamientos/tipos-terapias-alternativas>
 19. Ryan JL, Heckler CE, Roscoe JA, Dakhil SR, Kirshner J, Flynn PJ, et al. Ginger (*Zingiber officinale*) reduces acute chemotherapy-induced nausea: A URCC CCOP study of 576 patients. *Support Care Cancer* [Internet]. 2012 Jul [cited 2019 Sep 5];20(7):1479. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21818642>
 20. Geiger JL. The essential oil of ginger, *Zingiber officinale*, and anaesthesia. *Int J Aromather* [Internet]. 2005 Jan 1 [cited 2019 Sep 5];15(1):7–14. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0962456204001213>
 21. García-García RM, Palou-García E. Temas Selectos de Ingeniería de Alimentos.
 22. Fenselau C, Pallante S, Batzinger RP, Benson WR, Barron RP, Sheinin EB, et al. Mandelonitrile beta-glucuronide: synthesis and characterization. *Science (80-)* [Internet]. 1977 Nov 11 [cited 2019 Jul 6];198(4317):625. Available from: <http://science.sciencemag.org/content/198/4317/625.abstract>
 23. Strugala GJ, Rauws AG, Elbers R. Intestinal first pass metabolism of amygdalin in the rat in vitro. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 1986 Jul 1 [cited 2019 Jun 25];35(13):2123–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0006295286905800>

24. Park H-J, Yoon S-H, Han L-S, Zheng L-T, Jung K-H, Uhm Y-K, et al. Amygdalin inhibits genes related to cell cycle in SNU-C4 human colon cancer cells. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2005 Sep 7 [cited 2019 Jul 11];11(33):5156–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16127745>
25. Mani J, Rutz J, Maxeiner S, Juengel E, Bon D, Roos F, et al. Cyanide and lactate levels in patients during chronic oral amygdalin intake followed by intravenous amygdalin administration. *Complement Ther Med* [Internet]. 2019 [cited 2019 Jun 25];43:295–9. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2001686031>
26. Moertel CG, Ames MM, Kovach JS, Moyer TP, Rubin JR, Tinker JH. A pharmacologic and toxicological study of amygdalin. *JAMA*. 1981 Feb;245(6):591–4.
27. Jiagang D, Li C, Wang H, Hao E, Du Z, Bao C, et al. Amygdalin mediates relieved atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice through the induction of regulatory T cells. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2011 Aug 5 [cited 2019 Jul 11];411(3):523–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21756879>
28. Peters M, Godfrey C, Khalil H, Mcinerney P, Soares C, Parker D. 2017 Guidance for the Conduct of JBI Scoping Reviews. In 2017.
29. Li Qiang, Xu Xiaoqin, Li Yan DH. Study on Acid Hydrolysis Condition of Amygdalin-- 《Modern Chinese Medicine》 2009年01期 [Internet]. 2009. [cited 2019 Jul 11]. Available from: http://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTTotal-YJXX200901013.htm
30. Urry LA, Cain ML, Wasserman SA, Minorsky P V., Reece JB. *Campbell Biology in Focus + Masteringbiology With Etext Access Card*. Benjamin-Cummings Pub Co; 2015.
31. Kroemer G, Pouyssegur J. Tumor Cell Metabolism: Cancer's Achilles' Heel. *Cancer Cell* [Internet]. 2008 Jun [cited 2019 Aug 28];13(6):472–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18538731>

32. Warburg O. On the Origin of Cancer Cells. *Science* (80-). 1956 Feb;123(3191):309–14.
33. Funes JM, Quintero M, Henderson S, Martinez D, Qureshi U, Westwood C, et al. Transformation of human mesenchymal stem cells increases their dependency on oxidative phosphorylation for energy production. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2007 Apr 10 [cited 2019 Aug 29];104(15):6223–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17384149>
34. Park J-H, Seo B-I, Cho S-Y, Park K-R, Choi S-H, Han C-K, et al. Single oral dose toxicity study of prebrewed armeniacae semen in rats. *Toxicol Res* [Internet]. 2013 Jun 30 [cited 2019 Aug 5];29(2):91–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24278634>
35. Swietach P, Vaughan-Jones RD, Harris AL. Regulation of tumor pH and the role of carbonic anhydrase 9. *Cancer Metastasis Rev* [Internet]. 2007 Jul 24 [cited 2019 Aug 29];26(2):299–310. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17415526>
36. Fischer K, Hoffmann P, Voelkl S, Meidenbauer N, Ammer J, Edinger M, et al. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. *Blood* [Internet]. 2007 May 1 [cited 2019 Aug 29];109(9):3812–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17255361>
37. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Harris AL, Sivridis E. Comparison of Metabolic Pathways between Cancer Cells and Stromal Cells in Colorectal Carcinomas: a Metabolic Survival Role for Tumor-Associated Stroma. *Cancer Res* [Internet]. 2006 Jan 15 [cited 2019 Aug 29];66(2):632–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16423989>
38. Denko NC. Hypoxia, HIF1 and glucose metabolism in the solid tumour. *Nat Rev Cancer*. 2008 Sep;8(9):705–13.
39. Kaelin WG, Thompson CB. Clues from cell metabolism. *Nature*. 2010 Jun;465(7298):562–4.
40. Wu K, Yang M. Epithelial–mesenchymal transition and cancer stemness: the Twist1–Bmi1 connection. *Biosci Rep*. 2011 Dec;31(6):449–55.
41. Singleterry J, Sreedhar A, Zhao Y. Components of cancer metabolism and

- therapeutic interventions. *Mitochondrion*. 2014 Jul;17:50–5.
42. Hsu PP, Sabatini DM. Cancer Cell Metabolism: Warburg and Beyond. *Cell*. 2008 Sep;134(5):703–7.
 43. J. S, Q. C, M. X, Q. X, T. Z, J. T, et al. Recent updates and future perspectives about amygdalin as a potential anticancer agent: A review. *Cancer Med* [Internet]. 2019;8(6):3004–11. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L628102327>
 44. X Y. Advances in anti-tumor mechanism of Guangxi Chinese herbal medicine. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med*. 2012;14((05)):60–2.
 45. Orlikova B, Legrand N, Panning J et al. Anti-inflammatory and anticancer drugs from nature. *Cancer Treat Res*. 2014;159:123–43.
 46. Lea MA, Koch MR. Effects of cyanate, thiocyanate, and amygdalin on metabolite uptake in normal and neoplastic tissues of the rat. *J Natl Cancer Inst*. 1979 Nov;63(5):1279–83.
 47. Makarević J, Tsaur I, Juengel E, Borgmann H, Nelson K, Thomas C, et al. Amygdalin delays cell cycle progression and blocks growth of prostate cancer cells in vitro. *Life Sci* [Internet]. 2016 Feb 15 [cited 2019 Jul 11];147:137–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26827990>
 48. A.C. T, I. K, I. R, D. Z, D.M.-Y. S. Potential antioxidant, antiinflammatory, and proapoptotic anticancer activities of Kakadu plum and Illawarra plum polyphenolic fractions. *Nutr Cancer* [Internet]. 2011;63(7):1074–84. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L362711925>
 49. Basu TK. High-dose ascorbic acid decreases detoxification of cyanide derived from amygdalin (laetrile): studies in guinea pigs. *Can J Physiol Pharmacol*. 1983 Nov;61(11):1426–30.
 50. Miller KW, Anderson JL, Stoewsand GS. Amygdalin metabolism and effect on reproduction of rats fed apricot kernels. *J Toxicol Environ Health*.

- 1981;7(3–4):457–67.
51. X N. Research Progress of Amygdalin. *Nei Mong J Tradit Chin Med*. 2012;31(9):66-67.
 52. Lee H, Moon A. Amygdalin regula la apoptosis y la adhesión en células de cáncer de mama triple negativo Hs578T. *Biomol Ther (Seoul)* [Internet]. 2016 [cited 2019 Aug 10]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4703354/>
 53. Tang F, Fan K, Wang K, Bian C. Amygdalin attenuates acute liver injury induced by D-galactosamine and lipopolysaccharide by regulating the NLRP3, NF- κ B and Nrf2/NQO1 signalling pathways. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2019 Jul 11];111:527–36. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S075333221833693X?via%3Dihub>
 54. A. Z, W. P, J. L, H. W, Zhang A, Pan W, et al. Protective Effect of Amygdalin on LPS-Induced Acute Lung Injury by Inhibiting NF- κ B and NLRP3 Signaling Pathways. *Inflammation* [Internet]. 2017 Jun;40(3):1–7. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L617935203>
 55. P. L, B. B. Molecular mechanism of amygdalin action in vitro: review of the latest research. *Immunopharmacol Immunotoxicol* [Internet]. 2018;40(3):212–8. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L622211455>
 56. A E, Z F, H H, I I, M K, M O. Rayyan: a systematic reviews web app for exploring and filtering searches for eligible studies for Cochrane Reviews. In: *Abstracts of the 22nd Cochrane Colloquium*. John Wiley & Sons; 2014. p. 9.
 57. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med* [Internet]. 2018 Oct 2 [cited 2019 Sep 6];169(7):467. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/M18-0850>

58. Horneber M, Bueschel G, Dennert G, Less D, Ritter E, Zwahlen M. How Many Cancer Patients Use Complementary and Alternative Medicine: A Systematic Review and Metaanalysis. *Integr Cancer Ther* [Internet]. 2011 Jun 6 [cited 2019 Jul 3];11(3):187–203. Available from: <http://ict.sagepub.com>
59. Moertel CG, Fleming TR, Rubin J, Kvols LK, Sarna G, Koch R, et al. A Clinical Trial of Amygdalin (Laetrile) in the Treatment of Human Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 1982 Jan 2 [cited 2019 Jul 21];306(4):201–6. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198201283060403>
60. C. F, R. B, L. B, J. VE, Faw C, Ballentine R, et al. Unproved cancer remedies. A survey of use in pediatric outpatients. *J Am Med Assoc* [Internet]. 1977 Oct;238(14):1536–8. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L8204633>
61. Milazzo S, Lejeune S, Ernst E. Laetrile for cancer: a systematic review of the clinical evidence. *Support Care Cancer* [Internet]. 2007;15(6):583–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-006-0168-9>

13. Anexos

13.1 Estrategia de búsqueda por base de datos consultada

13.1.1 Pubmed

Estrategia de búsqueda	Artículos recuperados
------------------------	-----------------------

Search (((((((((((((((((((Amygdalin[MeSH Terms]) OR Amygdalin[Title/Abstract]) OR C20-H27-N-O11 (amygdalin) title/abstract) OR Neoamygdalin[MeSH Terms]) OR Neoamygdalin[Title/Abstract]) OR neoamygdalin) OR Amygdalose[MeSH Terms]) OR Amygdalose[Title/Abstract]) OR amygdalose) OR neoamygdalin) OR neoamygdalin)) OR (((((((Mandelonitrile[Title/Abstract]) OR Mandelonitrile-beta-glucuronide[Title/Abstract]) OR mandelonitrile- beta-gentiobioside[Title/Abstract]) OR prunasin) OR Prunasine[Title/Abstract]) OR Prulaurasin[Title/Abstract]) OR prunasin (R isomer)) OR Nitriloside[Title/Abstract]) OR ((Vitamin B 17[Title/Abstract]) OR B17[Title/Abstract])) OR (((((((((((Prunus[MeSH Terms]) OR Prunus[Title/Abstract]) OR Prunus dulcis[MeSH Terms]) OR Prunus dulcis[Title/Abstract]) OR Prunus amygdalus[MeSH Terms]) OR Prunus amygdalus[Title/Abstract]) OR Prunus armeniaca[MeSH Terms]) OR Prunus armeniaca[Title/Abstract]) OR Prunus persica[MeSH Terms]) OR Prunus persica[Title/Abstract])) OR (((Apricot[MeSH Terms]) OR Apricot[Title/Abstract]) OR Apricot kernels[Title/Abstract])) AND (neoplasms OR american cancer society OR angiogenesis inducing agents OR antibodies, neoplasm OR antigens, neoplasm OR antineoplastic agents OR antineoplastic protocols OR biomarkers, tumor OR biopsy[mh] OR biopsy[tw] OR bone marrow purging OR bone marrow transplantation OR cancer care facilities OR cancer vaccines OR carcinogenicity tests OR carcinogens OR chemoembolization, therapeutic OR clonal evolution[mh] OR clonal evolution[tw] OR colonography, computed tomographic OR colonoscopy OR colposcopy OR combined modality therapy OR cryosurgery OR cytopheresis OR dna, neoplasm OR drug resistance, neoplasm OR drug screening assays, antitumor OR early detection of cancer OR gene expression regulation, neoplastic OR genes, neoplasm OR graft vs tumor effect OR hematopoietic stem cell transplantation OR hematopoietic stem cell mobilization OR immunotherapy, adoptive OR leukostasis OR lymph node excision OR lymphocytes, tumor-infiltrating OR mammography OR mastectomy OR medical oncology OR metastasectomy OR mohs surgery OR myelodysplastic-myeloproliferative diseases OR neoplasm grading OR neoplasm proteins OR neoplasm staging OR neoplasm transplantation OR neoplastic processes OR neoplastic stem cells OR oncogene fusion OR oncogenic viruses OR oncology nursing OR oncology service, hospital OR oncolytic viruses OR papanicolaou test[mh] OR papillomavirus vaccines OR peripheral blood stem cell transplantation OR polyomavirus OR radiotherapy OR radiotherapy planning, computer assisted OR rna, neoplasm OR second-look surgery OR seer program OR stem cell transplantation[mh:noexp] OR transplantation conditioning OR tumor cells, cultured OR tumor escape OR tumor lysis syndrome OR tumor necrosis factors OR receptors, tumor necrosis factor OR tumor necrosis factor receptor-associated peptides and proteins OR ultrasonography, mammary OR aacr OR AJCC[tw] OR (asco NOT fungi) OR iarc OR "National Cancer Institute (U.S.)"[mh] OR uicc OR aCML[tw] OR AGCUS[tw] OR AILD[tw] OR AML[tw] OR ANLL[tw] OR ASCUS[tw] OR ATLL[tw] OR BRCA[tw] OR BRCA1[tw] OR BRCA2[tw] OR CIN[tw] OR CLL[tw] OR CMML[tw] OR CMPD[tw] OR ECCL[tw] OR EGIST[tw] OR FMTC[tw] OR GLNH[tw] OR HNPCC[tw] OR HNSCC[tw] OR HPV[tw] OR HSIL[tw] OR ICD O[tw] OR JCML[tw] OR JMML[tw] OR LGLL[tw] OR MGUS[tw] OR MLH1[tw] OR MPD[tw] OR MSH2[tw] OR NSCLC[tw] OR RAEB[tw] OR RCMD[tw] OR SCLC[tw] OR VOD[tw] OR 5q syndrome[tw] OR BCR ABL[tw] OR c erbB 2[tw] OR c erbB2[tw] OR carney complex[tw] OR cone biopsy[tw] OR denys drash[tw] OR essential thrombocythemia[tw] OR estrogen receptor negative[tw] OR estrogen receptor positive[tw] OR li fraumeni[tw] OR meigs syndrome[tw] OR molar pregnancy[tw] OR mycosis fungoides[tw] OR peutz jehgers[tw] OR sentinel lymph node[tw] OR sezary syndrome[tw] OR struma ovarii[tw] OR sturge weber[tw] OR zollinger ellison[tw] OR (aberrant[tw] AND crypt[tw] AND foci[tw]) OR ((anti-n-methyl-d-aspartate[tw] OR anti-nmda) AND encephalitis[tw]) OR (barrett[tw] AND esophagus[tw]) OR (gestational[tw] AND trophoblastic[tw]) OR (microsatellite[tw] AND instability[tw]) OR (paget[tw] AND (breast[tw] OR nipple[tw])) OR (polycythemia[tw] AND vera[tw]) OR (radiation[tw] AND therapy[tw]) OR (WAGR[tw] AND syndrome[tw]) OR (pap[tw] AND (smear[tw] OR smears[tw])) OR cervical smear[tw] OR cervical smears[tw] OR pap test[tw] OR pap tests[tw] OR (PSA[tw] AND prostate) OR PSA

1370

13.1.2 Embase

Estrategia de búsqueda	Articulos recuperados
('malignant neoplasm'/exp OR 'cancer':ab OR 'cancers':ab OR 'malignant neoplasia':ab OR 'malignant neoplasm':ab OR 'malignant neoplastic	

<p>disease':ab OR 'malignant tumor':ab OR 'malignant tumour':ab OR 'neoplasia, malignant':ab OR 'tumor, malignant':ab OR 'tumour, malignant':ab) AND ('laetrileAmigdalina'/exp OR 'lactrile':ab OR 'laetrileAmigdalina':ab OR 'leatrile':ab OR 'mandelonitrile beta glucuronic acid':ab OR 'vitamin b 17':ab OR 'amygdalin'/exp OR 'amygdalin':ab OR 'amygdaline':ab OR 'dextro amygdalin':ab OR 'mandelonitrile gentiobioside':ab OR 'prunasine'/exp OR 'prunasin'/exp OR 'prunus'/exp OR 'prunus':ti,ab OR 'apricot'/exp OR 'prunus armeniaca':ti,ab OR 'apricot':ti,ab)</p>	695
--	-----

13.1.3 LILACS

Estrategia de búsqueda	Artículos recuperados
<p>Búsqueda #1: Amigdalín or laetril and cancer. Búsqueda #2: Prunasine or prulaurasin or prunasin and cancer. Búsqueda #3: Amigdalín or laetril or letril and cancer.</p>	287

13.1.4 Literatura gris – Google Scholar

Estrategias de búsqueda	Artículos recuperados
<p>Búsqueda # 1: Allintitle: Amigdalina OR laetril OR letril OR Lactrile OR amygdalin OR neoamygdalin OR amygdaloside OR isomaydalin OR mandelonitrile OR mandelonitrile-beta-glucuronide OR Prunasine OR Prulaurasin AND cancer. Búsqueda # 2: Allintitle: prunus OR prunus dulcis OR prunus amygdalus OR prunus armeniaca OR prunus persica AND cancer. Búsqueda #3: Apricot OR apricot kernels AND cáncer.</p>	50

