

## Artículo de revisión

# Zeolita Clinoptilolita Coadyuvante en Oncología: Hipótesis Preliminar de los posibles Mecanismos de Acción a Nivel Electro Molecular y Genético.

Faustino Alberto Cortés Hernández<sup>1</sup>, Blanca Bolaño Gómez<sup>2</sup>, Eduardo Insignares-Carrione<sup>3</sup>.

Fecha de recepción: 24 Noviembre 2023

Fecha de aceptación: 05 Marzo 2024

**Resumen:**

**Introducción:** La zeolita clinoptilolita, un mineral natural, ha sido investigada por sus potenciales beneficios para la salud, particularmente como coadyuvante terapéutico en cáncer. Se postula que puede modular la expresión génica, contribuir a la eliminación de toxinas, reforzar el sistema inmunológico y mejorar la eficacia de otros tratamientos contra el cáncer. Investigaciones preliminares también indican que la zeolita podría ofrecer propiedades antioxidantes y antiinflamatorias frente al estrés oxidativo, especialmente mejorando la tolerancia en pacientes en poliquimioterapia.

**Objetivo:** Analizar la literatura médica disponible para esclarecer e identificar los mecanismos de acción subyacentes de la zeolita clinoptilolita y evaluar su papel como coadyuvante en el abordaje integral en oncología.

**Método:** Se realizó una revisión bibliográfica sobre la zeolita clinoptilolita, enfocada en sus mecanismos de acción y sus efectos en pacientes con cáncer a través de casos clínicos y experimentales.

**Discusión:** Los hallazgos de esta revisión destacan la naturaleza pleiotrópica de la zeolita clinoptilolita, revelando su capacidad para ejercer múltiples efectos beneficiosos a nivel genético y electro molecular. Resalta su acción antioxidante, contrarrestando efectivamente el estrés oxidativo en pacientes, así como su capacidad para estimular antioxidantes endógenos clave, implicados en la regulación del ciclo celular y la apoptosis. Se observó también la supresión del crecimiento tumoral y la capacidad para activar el sistema inmunológico, promoviendo respuestas defensivas. Además, la evidencia acumulada respalda su seguridad incluso a dosis elevadas, sin afectar adversamente los niveles de electrolitos y nutrientes en la sangre. Se necesitan estudios adicionales para comprender completamente sus mecanismos de acción y establecer pautas de tratamiento en diversos contextos clínicos.

**Conclusión:** La zeolita clinoptilolita muestra potencial terapéutico importante como coadyuvante en terapias oncológicas, reduce los efectos secundarios de la quimioterapia y mejora la respuesta genética favorable contra el cáncer. Su capacidad para promover un enfoque integral y seguro del tratamiento la posicionan en un área de investigación prometedora.

**Palabras clave:**

Zeolita, clinoptilolita, expresión génica, electro molecular, estrés oxidativo, pleiotrópico, apoptosis, antioxidantes endógenos, coadyuvante, poliquimioterapia.

**Abstract:**

**Background:** The zeolite clinoptilolite, a natural mineral, has been study for its potential health benefits, particularly as a therapeutic adjuvant in cancer. It is presumed that it can modulate gene expression, contribute to the elimination of toxins, strengthen the immune system and improve the effectiveness of other cancer treatments. Preliminary research also indicates that zeolite could offer antioxidant and anti-inflammatory properties against oxidative stress, especially improving tolerance in patients undergoing polychemotherapy.

**Objective:** Analyze the available medical literature to clarify and identify the underlying mechanisms of action of clinoptilolite zeolite and evaluate its role as an adjuvant in the comprehensive approach in oncology.

**Method:** A bibliographic review was carried out on the clinoptilolite zeolite, focused on its mechanisms of action and its effects in cancer patients through clinical and experimental cases.

**Discussion:** The findings of this review highlight the pleiotropic nature of the zeolite clinoptilolite, revealing its ability to exert multiple beneficial effects at the genetic and electro-molecular level. It highlights its antioxidant action, effectively counteracting oxidative stress in patients, as well as its ability to stimulate key endogenous antioxidants, involved in the regulation of the cell cycle and apoptosis. The suppression of tumor growth and the ability to activate the immune system, promoting defensive responses, were also observed. Furthermore, accumulating evidence supports its safety even at high doses, without adversely affecting blood electrolyte and nutrient levels. Additional studies are needed to fully understand its mechanisms of action and establish treatment guidelines in various clinical settings.

**Conclusion:** Clinoptilolite zeolite shows important therapeutic potential as an adjuvant in oncological therapies, reduces the side effects of chemotherapy and improves the favorable genetic response against cancer. Its ability to promote a comprehensive and safe approach to treatment positions it in a promising area of research.

**Key words:**

Zeolite, clinoptilolite, gene expression, electro-molecular, oxidative stress, pleiotropic, apoptosis, endogenous antioxidants, adjuvant, polychemotherapy.

**Introducción**

El cáncer representa un desafío significativo para la medicina contemporánea debido a su complejidad y naturaleza agresiva, manifestándose en una proliferación celular descontrolada y la habilidad para invadir tejidos adyacentes. A pesar de que los avances científicos han incrementado la precisión en los tratamientos y enriquecido nuestro entendimiento de su patología molecular,<sup>1</sup> el cáncer continúa siendo una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial.

<sup>1</sup> ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1855-3680>, Universidad del Noreste: Tampico, Tamaulipas, México. Associate Professor, Swiss Academy, Suiza.

<sup>2</sup> ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5834-6050>, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia, Atlántico.

<sup>3</sup> ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9337-0884>, Universidad del Norte: Barranquilla, Colombia, Atlántico.

Este hecho resalta la urgencia de innovar en terapias más efectivas y seguras que no solo mitiguen los síntomas, sino que también modifiquen las causas de la enfermedad, como son las alteraciones genéticas y epigenéticas en las células tumorales.<sup>2</sup>

A la vanguardia de las investigaciones para el desarrollo de terapias oncológicas innovadoras, el mineral volcánico denominado zeolita-clinoptilolita se perfila como un agente profiláctico y coadyuvante terapéutico emergente con considerable potencial.<sup>3</sup> Dotado de atributos singulares, este mineral destaca por su sobresaliente capacidad de intercambio iónico, la cual le faculta para absorber y adsorber selectivamente metales pesados y toxinas, sin comprometer negativamente los niveles de electrolitos y nutrientes en el torrente sanguíneo de los pacientes.<sup>4,5</sup> Además, su habilidad para regular el sistema inmunológico y fortalecer el estatus antioxidante general, contribuye a una reducción significativa del estrés oxidativo en individuos afectados por cáncer.<sup>6-8</sup>

Más allá de sus propiedades profilácticas y coadyuvantes, la zeolita-clinoptilolita ha demostrado poseer efectos inhibidores de la peroxidación lipídica, factor clave en la prevención del daño celular que puede conducir al desarrollo tumoral.<sup>9</sup> La evidencia obtenida de estudios preclínicos confirma su potencial antitumoral, con resultados que muestran una inhibición efectiva del crecimiento de tumores en diversos modelos experimentales.<sup>10</sup> Estos hallazgos subrayan la importancia de la zeolita-clinoptilolita no sólo como coadyuvante en el tratamiento del cáncer, sino también como una posible estrategia terapéutica primaria, marcando un avance significativo en el abordaje de esta compleja enfermedad.

Específicamente, en el tratamiento del cáncer, la zeolita-clinoptilolita podría ser coadyuvante en aliviar efectos secundarios de la quimioterapia, como la neuropatía periférica y la diarrea causada por tumores neuroendocrinos gastrointestinales.<sup>11,12</sup> Ha demostrado ser eficaz en el tratamiento coadyuvante de enfermedades linfoproliferativas, actuando como un adsorbente enteral que previene el daño hepático tóxico inducido por tratamientos citostáticos.<sup>13</sup>

Aunque los inhibidores de la tirosina quinasa y los anticuerpos monoclonales representan avances significativos en el tratamiento del cáncer, la quimioterapia clásica continúa siendo el pilar fundamental en el manejo de esta enfermedad. No obstante, debido a la toxicidad asociada a la quimioterapia, surge la necesidad de buscar alternativas que complementen y mitiguen sus efectos adversos. En este contexto, la zeolita-clinoptilolita, en su forma activada y micronizada, emerge como un coadyuvante prometedor.<sup>14</sup>

Este mineral natural no solo desempeña un papel clave en la reducción de los efectos secundarios asociados a los tratamientos convencionales, sino que también exhibe el potencial de optimizar la efectividad de fármacos anticancerígenos específicos, tales como la doxorubicina.<sup>15</sup> Este enfoque resalta la necesidad de implementar estrategias complementarias que promuevan una atención integral al paciente con cáncer, abarcando desde la prevención y el tratamiento hasta la recuperación, asegurando así una gestión holística de la enfermedad.

### Zeolita clinoptilolita

La zeolita ha sido valorada en la medicina tradicional oriental durante más de ocho siglos, reflejando su importancia en la salud a lo largo del tiempo. El término "zeolita", del griego "piedra que hierve", acuñado por el mineralogista sueco Axel F. Cronstedt en 1756, destaca su propiedad liberadora de vapores tras calentarse.

El descubrimiento de zeolitas, incluyendo la clinoptilolita y la mordenita, en formaciones rocosas sedimentarias en México en 1973 por Frederick. A. Mumpton, marcó un hito en la comprensión y aplicación de este mineral versátil.<sup>3,16</sup>

Las zeolitas, específicamente la clinoptilolita, constituyen una familia destacada de aluminosilicatos cristalinos, conocidos por su capacidad de absorber cationes a través de pequeñas cavidades individuales. Esta característica las hace especialmente valiosas en el área médica, donde se emplean en diversas áreas, capturando iones y moléculas dentro de sus poros. Se conocen aproximadamente 140 tipos de zeolitas naturales y más de 150 tipos de zeolita sintetizadas por el hombre, cada una con usos y tareas específicas. Dentro de este vasto grupo, la clinoptilolita se distingue como la zeolita natural más extendida en el mercado médico.

Las zeolitas se consideran sistemas complejos de adsorción gracias a su diversidad de poros que forman un enrejado con similitud al panal de las abejas, incluyendo microporos, mesoporos y macroporos. Estos poros conducen a canales bidimensionales, que están ocupados por moléculas de agua y cationes intercambiables. Factores como la relación molar entre el Si/Al, el tamaño y la composición de los cationes, así como la presencia de impurezas, son determinantes para su correcto mecanismo de acción. Una particularidad interesante de la clinoptilolita es la capacidad de modificar los cationes intercambiables para ajustar el tamaño de las ventanas de acceso a las cavidades internas de la estructura, lo cual le permite gestionar mejor sus procesos.<sup>17,18</sup>

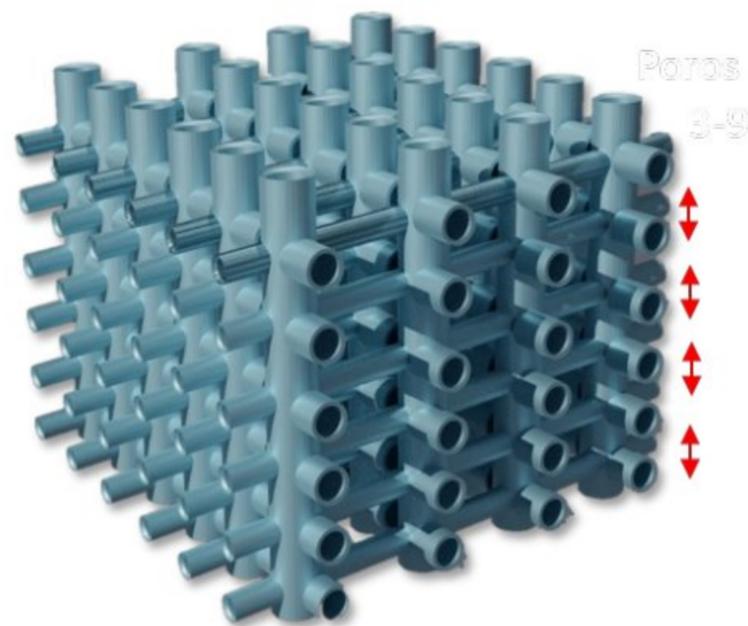


Figura 1. Imagen 3D de tubos de la zeolita clinoptilolita con poros de 3 a 10 Ångströms (Å) de diámetro.

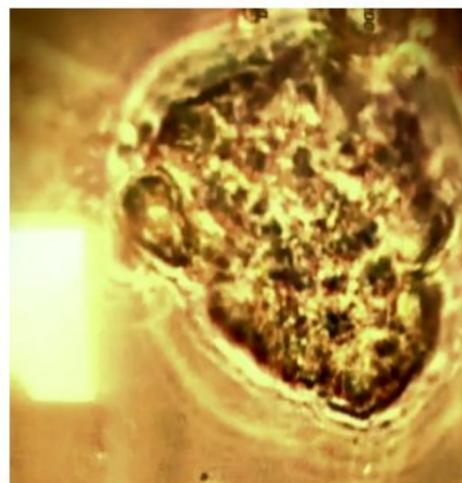


Figura 2. Partícula de zeolita clinoptilolita cálcica de 2 micrómetros (µm) bajo microscopio de contraste de fases modificado.

La fórmula empírica de la zeolita clinoptilolita cálcica  $\text{Ca}_3(\text{Si}_{30}\text{Al}_6)\text{O}_{72}\cdot 20\text{H}_2\text{O}$ , es identificada por la Asociación Mineralógica Internacional como uno de los tres tipos de clinoptilolita.<sup>19</sup> Esta composición le otorga al mineral una carga de superficie negativa y una alta capacidad de intercambio iónico.<sup>20</sup>

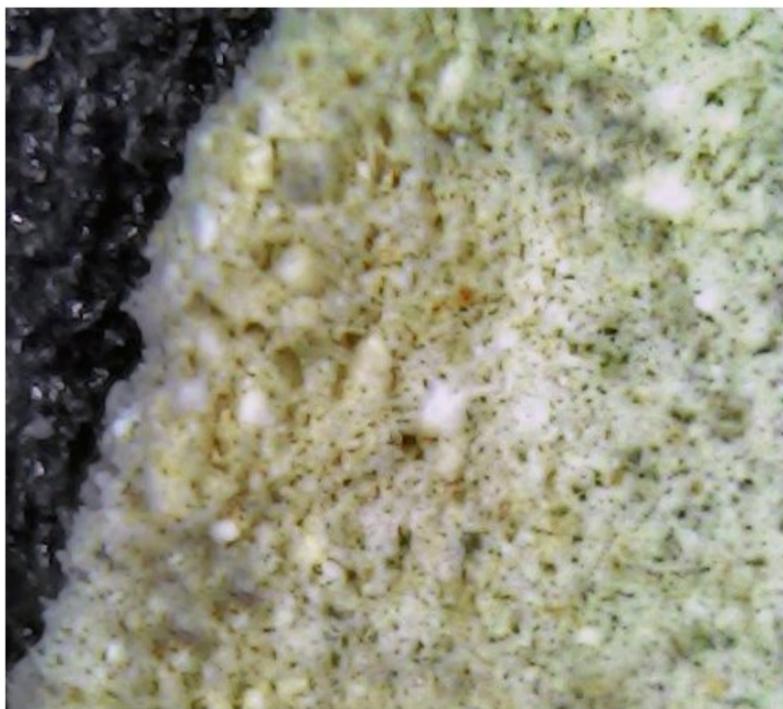


Figura 3. Partículas de zeolita clinoptilolita cálcica <40 micrómetros ( $\mu\text{m}$ ) bajo microscopio digital a 1000x.

La singularidad de su composición permite a las zeolitas, especialmente a la clinoptilolita, operar de forma selectiva, activada a través de calor presenta propiedades similares al magnetismo ante la presencia de ácidos débiles.<sup>21</sup>

#### Capacidad de intercambio iónico

La zeolita clinoptilolita, se distingue por su excepcional habilidad para absorber, intercambiar y adsorber iones de forma selectiva, esta habilidad es llamada capacidad de intercambio iónico. Esta fuerza medible actúa como un imán de carga negativa, capturando y reteniendo cationes coloidales de carga positiva a través de un mecanismo dual: Por el almacenamiento dentro de sus canales de pocos angstroms por medio de fuertes enlaces químicos o por la adhesión de fuerzas mecánicas y/o electrostáticas. Este proceso se ve potenciado en ambientes específicos, preferentemente a temperaturas superiores a 25 grados Celsius, en medios acuosos y con un pH ligeramente ácido. Este ambiente permite su aplicación en un espectro amplio de campos, incluyendo la purificación de agua y en sectores industriales, destacando su versatilidad y valor en diversas aplicaciones prácticas.<sup>22-24</sup>

#### Zeolita clinoptilolita en la biomedicina

La clinoptilolita, se ha destacado por su amplio rango de aplicaciones benéficas en el ámbito de la salud, obteniendo un lugar relevante en sectores como la ingeniería biomédica y la nanomedicina.<sup>25-28</sup> Este mineral es apreciado en estas áreas por su capacidad biorreguladora, la cual juega un papel crucial en la inhibición de la formación anormal de fibrinógeno,<sup>29</sup> contribuyendo así a procesos cerebrales más saludables.<sup>3-31</sup> Además, ofrece la promesa de estimular la regeneración de tejidos al actuar como un regulador en varios sistemas biológicos, manteniendo el equilibrio homeostático del organismo.<sup>32,33</sup>

#### Seguridad y toxicidad

La zeolita clinoptilolita, destaca por su consideración como un mineral biológicamente neutro y no tóxico. Según la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria, EFSA, es seguro para uso en alimentación animal incluso a altas dosis. Los estudios en animales confirman su no toxicidad en dosis elevadas y muestran efectos positivos en la salud, como protección contra metales pesados sin afectar negativamente la función reproductiva ni ser genotóxico.<sup>33</sup>

Es crucial distinguir entre los distintos tipos de zeolitas, ya que no todas presentan los mismos niveles de seguridad o propiedades. Por ejemplo, las zeolitas fibrosas como la erionita y la mordenita pueden ser perjudiciales para la salud.<sup>34-35-36-37</sup> Es importante considerar el correcto procesamiento de la zeolita para su uso farmacéutico.<sup>38,39</sup>

#### Sanogénesis, señalización electro molecular y metabolómica

Sanogénesis, que se traduce como recuperación, ha sido un concepto promovido por S.M. Pavlenko en Rusia. La sanogénesis abarca desde procesos moleculares y celulares hasta interrelaciones sistémicas e intersistémicas, constituyendo un sistema unido del organismo cuya actividad resulta en salud. La sanogénesis, o proceso de recuperación, atraviesa diversas etapas de desarrollo, similares a la patogénesis, y se caracteriza por la eliminación de patologías mediante procesos únicos. Estos procesos incluyen tanto acciones intracelulares como intervenciones en otros niveles estructurales y funcionales del organismo, conformando así un sistema sanogenético completo cuya función esencial es promover la salud.<sup>40</sup>

La sanogénesis, la señalización electro molecular y la metabolómica representan un enfoque holístico en el ámbito de la salud y la medicina, destacando la importancia de la autorregulación del organismo humano. Esta visión promueve la regulación de la matriz extracelular y los procesos de reparación y crecimiento. La sanogénesis es promovida por una dieta balanceada rica en oligoelementos como el silicio y un estilo de vida saludable.<sup>41</sup>

Dentro de los minerales, aquellos que contienen óxido de silicio  $\text{SiO}_2$ , como la zeolita y el ácido ortosilícico, son altamente apreciados como micronutrientes debido a sus propiedades sanogenéticas según investigadores como Hecht Karl y Hecht Savoley. Ambos subrayan su papel crucial en la salud, especialmente en personas mayores, considerándolos oligoelementos esenciales para el bienestar.<sup>42,43</sup>

El óxido de silicio coloidal, que se encuentra en las zeolitas, se reconoce como un mineral esencial para el tejido conectivo y la matriz extracelular. Este mineral juega un papel crucial en la salud de tejidos como el cartílago articular, tendones y ligamentos. Los investigadores han destacado posibles beneficios en el tratamiento de afecciones como la artritis.<sup>44-46</sup>

El uso de ion orto silícico y silicatos en remedios desde hace más de 2.400 años resalta la importancia histórica de estos elementos en la medicina.<sup>47</sup> La nutrióloga Edith Muriel Carlisle evidenció que el dióxido de silicio es crucial para los genes humanos, promoviendo el crecimiento y la regeneración desde el período embrionario, advirtiendo que su escasez puede acelerar el envejecimiento y aumentar el riesgo de diversas enfermedades.<sup>48</sup>

Los estudios han evidenciado que el ácido silícico es indispensable como base nutricional de minerales traza para el desarrollo del tejido conectivo, incluyendo el óseo, y su ausencia puede inhibir este desarrollo.<sup>49,50</sup> Investigaciones adicionales revelan que la zeolita, rica en SiO<sub>2</sub> y calcio, puede promover la multiplicación de osteoblastos y la síntesis de osteocalcina, esenciales para la formación ósea ante osteoporosis.<sup>51-54</sup>

#### Métodos:

Se realizó una revisión exhaustiva sobre el uso de la zeolita clinoptilolita en medicina, especialmente como coadyuvante en tratamientos oncológicos. Se emplearon múltiples fuentes, incluyendo Google Scholar, PubMed y Medline y Cyberleninka.ru, así como bases de datos en varios idiomas como español, inglés, ruso y alemán. Se utilizaron ecuaciones de búsqueda específicas que incluyeron términos como "zeolite cancer therapy"[Mesh], "clinoptilolite and oncology", y "zeolite adjuvant treatment in cancer". Además, se examinaron referencias bibliográficas para encontrar estudios adicionales. El objetivo fue evaluar la eficacia, seguridad y potencial de la zeolita en terapias contra el cáncer, desde estudios fundamentales hasta aplicaciones clínicas.

#### Criterios de inclusión y exclusión

En nuestra recopilación de literatura relevante sobre el uso de la zeolita como coadyuvante en la oncología. Los criterios de inclusión se centraron en evaluar estudios que analizaran el impacto de la zeolita en pacientes con cáncer, estrés oxidativo e inmunodeficiencia, sin importar edad, tipo de cáncer o etapa de la enfermedad.

Se privilegiaron aquellos que ofrecieron datos específicos sobre dosis, efectividad y mecanismos de acción.

Los criterios de exclusión se basaron en la falta de información específica sobre la aplicación de la zeolita en el tratamiento del cáncer, como investigaciones que no abordaron directamente su función como coadyuvante terapéutico o carecían de relevancia clínica o práctica en el contexto oncológico.

Esta metodología garantizó una revisión integral para comprender mejor la aplicabilidad y seguridad de la zeolita en el tratamiento del cáncer.

#### Extracción de datos

Se identificaron 77 estudios relacionados con el uso de la zeolita clinoptilolita. Sin embargo, tras una evaluación detallada, se descartaron 49 estudios por no cumplir con los criterios específicos de relevancia sobre la zeolita en oncología para el propósito de esta revisión. En última instancia, se seleccionaron 9 revisiones en líneas celulares animales y en vivo, 7 estudios en líneas celulares humanas, 9 estudios clínicos en paciente y 3 artículos que ofrecían perspectivas más amplias sobre mecanismo de acción y seguridad en el uso de la zeolita clinoptilolita.

#### Análisis de los datos

La información se organizó en tres secciones principales para una presentación clara de los resultados. La primera sección aborda el estudio de la zeolita clinoptilolita en modelos celulares y animales, resaltando sus efectos terapéuticos.

La segunda sección se enfoca en la investigación de la zeolita clinoptilolita en líneas celulares humanas in vitro, explorando sus influencias y mecanismos en el cáncer.

La tercera sección explora el uso de las zeolitas en la rehabilitación de pacientes con cáncer, centrándose en su capacidad para mitigar el estrés oxidativo y mejorar la condición de pacientes inmunocomprometidos.

En la tercera sección, se resumen los hallazgos clave de los estudios analizados, incluyendo nombre del investigador titular, el año de publicación y aspectos destacados. La sección bibliográfica sigue el formato APA para proporcionar referencias completas y facilitar la consulta de las fuentes originales.

#### Zeolita clinoptilolita en líneas celulares animales y en vivo.

En el ámbito de la oncología y la medicina regenerativa, la clinoptilolita, un tipo específico de zeolita ha despertado un interés considerable debido a su capacidad para actuar como un adyuvante potencial en el tratamiento del cáncer.

El estudio de Zarkovic et al. (2003), que demostró cómo la clinoptilolita micronizada (MZ) mejora la salud y la esperanza de vida de ratones y perros con cáncer, logrando en algunos casos una reducción significativa del tamaño de los tumores. Este efecto se atribuye a la capacidad de MZ para interferir con la peroxidación de lípidos y la generación de compuestos tóxicos, además de modular los efectos anticancerígenos de la doxorubicina.<sup>15</sup>

Por su parte, Pavelic et al. (2003) revelaron que la clinoptilolita posee propiedades antioxidantes e inmunomoduladoras significativas, inhibiendo el crecimiento de células tumorales y estimulando la respuesta inmunitaria en ratones con melanoma extendido.<sup>55</sup> Ulutaş et al. (2020) encontraron que la nano-clinoptilolita induce efectos citotóxicos y apoptóticos en células de osteosarcoma canino. Este efecto parece ser mediado por la activación de caspasas y la regulación de genes pro y anti apoptóticos.<sup>56</sup> Otro estudio de Pavelic et al. (2002) confirmó el efecto inmunoestimulante de la clinoptilolita micronizada, observando una reducción significativa de las metástasis de melanoma en ratones, lo que sugiere un mecanismo anti metastásico prometedor a través de la estimulación de la respuesta inmune y la activación de los macrófagos.<sup>57</sup>

En el ámbito de la nutrición animal, Dunislawska et al. (2022) y Kövesi et al. (2021) reportaron mejoras en el rendimiento de la carne de pollo y una mitigación de los efectos negativos de la aflatoxina B1 optimizando la expresión de los genes GSS, GSR y GPX4 aumentó significativamente debido a la suplementación con zeolita, lo que sugiere un impacto positivo en el sistema de glutatión redox, respectivamente. Estos estudios sugieren un impacto beneficioso de la zeolita en la barrera intestinal y la inmunidad de las aves, así como en la protección contra toxinas ambientales.<sup>58,59</sup>

De manera complementaria, el estudio llevado a cabo por Abdel-Wahhab en (2002) demostró mejoras significativas en varios parámetros sanguíneos y bioquímicos en ratas expuestas a la aflatoxina. El estudio destacó una mejora en la retención de minerales, así como en la salud de los tejidos hepáticos y renales, subrayando el potencial protector de las intervenciones evaluadas contra los efectos nocivos de la aflatoxina.<sup>60</sup>

Finalmente, estudios realizados por Pavelić et al. (2001) y Mück-Seler y Pivac (2003) abordaron el potencial terapéutico de la clinoptilolita finamente molida en la lucha contra el cáncer, enfocándose en su impacto en el equilibrio de electrolitos y en la regulación del sistema inmunológico. Estas investigaciones destacan cómo la clinoptilolita puede influir en el crecimiento tumoral, específicamente al atenuar las señales que favorecen la supervivencia de células cancerígenas e inducir la activación de genes que suprimen el desarrollo de tumores.

Adicionalmente, se sugiere que el impacto de la clinoptilolita (MZ) en los receptores serotoninérgicos cerebrales podría estar vinculado a cambios en el equilibrio de electrolitos y/o en la regulación del sistema inmunológico, lo que subraya la complejidad de su acción y su potencial como agente terapéutico en oncología.<sup>61,62</sup>

### Zeolita clinoptilolita en líneas celulares humanas in vitro.

Los estudios en líneas celulares humanas seleccionados abordan desde la reducción de la viabilidad celular y la inhibición de la síntesis de ADN hasta la inducción de la apoptosis en células tumorales, lo que se considera fundamental para el tratamiento del cáncer. Por ejemplo, la investigación de Katic et al. (2006) destaca la capacidad de la clinoptilolita para reducir la viabilidad de líneas células tumorales MiaPaCa-2 del páncreas humano mediante la adsorción e intercambio iónico.<sup>65</sup>

Ghazi et al. (2013) demuestran la actividad citostática de la clinoptilolita en células de cáncer cervical HeLa, señalando la importancia de la esterilización por filtración para preservar sus propiedades.<sup>10</sup> Reel et al. (2021) proporcionan evidencia sobre cómo la clinoptilolita puede inhibir la actividad de MMP2 y la expresión de integrina  $\alpha\beta1$  en células de cáncer de próstata, sugiriendo un efecto antiinflamatorio y anticancerígeno.<sup>64</sup>

La combinación de clinoptilolita con agentes quimioterapéuticos, como se muestra en el estudio de Tavolaro et al. (2016), abre la puerta a sinergias terapéuticas potenciales, reduciendo la viabilidad celular y la expresión de MMPs en células de cáncer de mama.<sup>65</sup> Además, la investigación de Kavak y Ülkü (2013) sobre la citotoxicidad de la clinoptilolita en condiciones de digestión simulada contra células Caco-2 sugiere aplicaciones potenciales en terapias dirigidas al cáncer de colon.<sup>66</sup>

En el estudio de Uslu (2008), no lograron demostrar la inducción de apoptosis en ciertas líneas celulares, como los linfocitos T, células lisadas y el ADN fragmentado. Se puede decir que no se indujo la apoptosis en los cultivos investigados.<sup>67</sup> Finalmente, el estudio de Demircan et al. (2020) sobre la inducción de muerte celular en células leucémicas monocíticas THP-1 bajo estrés oxidativo destaca el potencial anticancerígeno y antioxidante de la clinoptilolita.<sup>68</sup>

La clinoptilolita aplicada en líneas celulares humanas presenta un prometedor potencial terapéutico en el tratamiento del cáncer, demostrado por su capacidad para influir en múltiples mecanismos celulares fundamentales para la proliferación y supervivencia de células tumorales.

### Zeolitas en la Rehabilitación de Pacientes con Cáncer, Estrés Oxidativo e Inmunocomprometidos.

El uso de zeolitas en la rehabilitación de pacientes con cáncer para mitigar el estrés oxidativo y en contextos de inmunodeficiencia ha sido destacado por numerosos estudios que ilustran su potencial coadyuvante y beneficios en diversas aplicaciones médicas. Estos estudios, realizados por varios investigadores, han aportado evidencia significativa sobre la eficacia de las zeolitas, en particular las activadas y micronizadas, en el manejo de condiciones relacionadas con el cáncer y el estrés oxidativo.

Atitlán-Gil et al. (2017) realizaron un estudio que evidenció la capacidad de las zeolitas activadas y micronizadas (ZAM) para contrarrestar el estrés oxidativo en fumadores mexicanos sin enfermedades pulmonares. Tras 30 días, se observó que el grupo tratado con ZAM mostró una mejora significativa tanto en la capacidad antioxidante como en la reducción de la peroxidación de lípidos.

Este avance sugiere que ZAM no solo mejora la capacidad y el sistema antioxidante enzimático de los fumadores, sino que también disminuye la producción de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y los niveles de peroxidación de lípidos, presentándose como un agente protector eficaz contra el daño oxidativo inducido por el tabaco.<sup>69</sup>

Ivkovic et al. (2004) El estudio evaluó los efectos de los suplementos dietéticos Megamin y Lycopomin, ambos basados en TMAZ (zeolita clinoptilolita mejorada), en pacientes con trastornos de inmunodeficiencia. Administrados durante 6 a 8 semanas sin cambiar los tratamientos habituales, Megamin y Lycopomin mejoraron significativamente varios tipos de linfocitos CD4+, CD19+, CD56+ y HLA-DR+, y redujeron las células CD56. Estos resultados sugieren que ambos suplementos pueden activar el sistema inmunológico sin efectos secundarios.<sup>6</sup>

Langbein et al. (2019) reportaron la eficacia de la zeolita en un estudio con 20 pacientes afectados por diarrea resistente a terapia causada por tumores neuroendocrinos (NETs), la frecuencia de los movimientos intestinales en 14 pacientes (70%) se normalizaron con la zeolita. La dosificación varió de 3 gramos diarios hasta 9 gramos, adaptándose individualmente y aplicándose desde unas pocas semanas hasta de manera permanente o intermitente, sin reportar efectos secundarios.<sup>12</sup>

Investigaciones actuales sugieren que la zeolita clinoptilolita, puede ofrecer beneficios significativos en el tratamiento de problemas gastrointestinales asociados a la diarrea. Esto incluye la protección de la integridad de la barrera intestinal, así como la reducción de la inflamación, la irritación intestinal,<sup>70,71</sup> y los síntomas de enfermedades como el reflujo gastroesofágico no detectable por endoscopia y la gastritis causada por el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.<sup>72</sup> Basado en estos hallazgos preliminares, se sugiere realizar más estudios adicionales<sup>73</sup> para entender cómo la zeolita puede actuar sobre los factores que desencadenan la diarrea.

Chernyshova y Pospelova (2010) examinaron el efecto de las zeolitas naturales, en 54 pacientes con enfermedades linfoproliferativas (68,5% con linfomas no Hodgkin de células T y B y 31,5% con linfoma de Hodgkin) en Novosibirsk entre 2005 y 2007. Todos los participantes, menores de 60 años y con enfermedad recién diagnosticada, estaban sometidos a poliquimioterapia activa con agentes citostáticos conocidos por su hepatotoxicidad, cardiotoxicidad, y nefrotoxicidad. Además de recibir terapia de soporte, incluyendo medicamentos y hierbas medicinales con efectos protectores, 24 pacientes del grupo de estudio consumieron 5,0 g de zeolitas naturales dos veces al día durante 5 días en los dos primeros ciclos de tratamiento.

La administración de zeolitas naturales ha resultado en una notable disminución de la actividad de las transaminasas hepáticas, reducción de la inflamación mesenquimatosas y mantenimiento de la capacidad del hígado para sintetizar proteínas.

La intervención con zeolitas naturales entre los ciclos de tratamiento logró reducir la actividad de las aminotransferasas en un 35.8%, disminuir la inflamación mesenquimal en un 10.2% y preservar la función sintética de proteínas hepáticas, con una reducción no significativa del 5.9% en las proteínas séricas totales.<sup>13</sup>

Ivkovic y Zabcic (2002) demostraron que la zeolita activada tribomecánicamente (TMAZ) mejora significativamente la capacidad antioxidante, específicamente aumentando la actividad de las enzimas antioxidantes Superóxido Dismutasa (SOD), Glutatión Peroxidasa (GPx), y Glutatión Reductasa (GR) en un estudio con 45 individuos, incluidos pacientes con enfermedades malignas y personas sanas.

Los resultados indicaron que TMAZ posee un potencial antioxidante superior en comparación con antioxidantes conocidos, mejorando notablemente la salud general de pacientes con enfermedades malignas y elevando el estado antioxidante total.<sup>7</sup>

Vitale (2020) Investigó el efecto del PMA-zeolita, una forma de zeolita con micro-activación (panaceo-micro-activación), en la mitigación de la neuropatía periférica inducida por la quimioterapia (CIPN), así como en la toxicidad hematológica y hepática asociadas al tratamiento con oxaliplatino en pacientes de cáncer colorrectal. En el ensayo participaron 120 pacientes sometidos a quimioterapia con oxaliplatino, divididos aleatoriamente en un grupo que recibió PMA-zeolita y otro que recibió un placebo. Los resultados mostraron que aquellos tratados con PMA-zeolita pudieron completar más ciclos de quimioterapia, indicando una mejor tolerancia al tratamiento. Mientras que la reducción de CIPN no fue estadísticamente significativa en el grupo total, se encontró una mejora notable en los hombres y una tendencia a menor incidencia de toxicidad hematológica severa.<sup>11</sup>

Dogliotti et al. (2012) en un estudio, examinaron el impacto del consumo de zeolitas naturales, específicamente las variedades chabazita, filipsita y analcima, sobre los niveles de enzimas antioxidantes y el estrés oxidativo en 25 hombres clínicamente sanos, incluyendo tanto fumadores como no fumadores. Durante el periodo de estudio de 4 semanas, se tomaron muestras de sangre completa o plasma al inicio (T0) y al final (T1) para evaluar los cambios en los niveles de glutatión peroxidasa, superóxido dismutasa, y glutatión reductasa, así como el estado antioxidante total y la peroxidación lipídica.

El consumo de zeolitas resultó en un aumento significativo de enzimas antioxidantes en todos los participantes, sin importar su hábito de fumar. Aunque se registró una reducción en el estado antioxidante total en el primer punto de tiempo (T1), este se mantuvo por encima de los valores de referencia para fumadores y no fumadores. Además, se observó una disminución en la peroxidación lipídica en (T1) en todos los sujetos, lo que sugiere una disminución en el estrés oxidativo<sup>9</sup>. Ivković et al. (2005) sugirieron que la zeolita tribomecánicamente activada (TMAZ) que actúa como antioxidante y agente inmunomodulador, ha demostrado aumentar el Status Total Antioxidante (TAS), interactuar directamente con células alveolares, provocar cambios en la expresión génica y activar vías de señalización intracelular y factores de transcripción. Se plantea que las partículas de silicato en el TMAZ podrían actuar como superantígenos (SAGs).<sup>74</sup>

Colic, M., & Pavelic, K. (2000) indicaron que la clinoptilolita, tienen mecanismos moleculares anticancerígenos al interferir en la regulación celular. El polvo de zeolita clinoptilolita finamente molido natural ha mostrado capacidad para activar p21WAF1/CIP1, un importante regulador de la proliferación celular. Los estudios en cultivos de tejidos indican que las partículas activadas de zeolita pueden inhibir la proteína quinasa B/akt, conocida por su rol en prevenir la apoptosis y promover el cáncer.<sup>75</sup>

Ivkovic S y Zabcic D. (2002) investigaron el impacto de la zeolita activada por tribomecánica (TMA-Zeolita), en el estrés oxidativo de pacientes con cáncer y con diabetes. En su estudio, se midieron los niveles de antioxidantes en 114 pacientes con cáncer y 62 pacientes con diabetes, antes y después de un mes de ingesta continua de TMA-Zeolita. Utilizando el kit de Estado Antioxidante Total (TAS) y el sistema analítico de radicales libres (F.R.A.S.), encontraron un aumento significativo en los niveles de antioxidantes en los pacientes con cáncer, con un incremento promedio del 42% en TAS y una disminución del 26.5% en los valores de F.R.A.S. En los pacientes diabéticos, el TAS aumentó un 15%.<sup>76</sup>

Eisenwagen, Sandra & Pavelić, Krešimir (2020) destacaron el potencial de la zeolita clinoptilolita, en varios aspectos de la salud humana y el tratamiento del cáncer, subrayando su capacidad antioxidante capaz de combatir el estrés oxidativo al neutralizar radicales libres dañinos y activar enzimas antioxidantes clave como SOD, CAT, y GPx, mejorando así el estado antioxidante general. Además, modulan la respuesta inmune, estimulando la actividad de las células inmunitarias y la producción de anticuerpos. Aunque no son agentes antitumorales directos, se ha observado que las zeolitas alteran el metabolismo de las células cancerosas, inducen la apoptosis y reducen el crecimiento tumoral en combinación con otros tratamientos.

Su uso también ha demostrado reducir los efectos adversos de la quimioterapia y la radioterapia, apoyando la función hepática y reduciendo la toxicidad. Finalmente, contribuyen a la rehabilitación de pacientes post-tratamiento, mejorando su calidad de vida. Los estudios clínicos han evidenciado un aumento en la actividad de enzimas antioxidantes y una reducción en la peroxidación lipídica tras la suplementación con zeolita, indicando una disminución en el estrés oxidativo<sup>77</sup>.

### Discusión:

El papel de la zeolita clinoptilolita en la rehabilitación de pacientes con cáncer, así como su capacidad para reducir el estrés oxidativo y ofrecer apoyo en contextos de inmunodeficiencia, representa un área prometedora de investigación y aplicación clínica. Los estudios revisados sugieren que las propiedades únicas de la zeolita clinoptilolita, especialmente en su forma activada y micronizada, pueden ofrecer los siguientes beneficios como coadyuvante:

1. Potenciación de la defensa antioxidante y atenuación del estrés oxidativo: Actuando como un potente antioxidante, la clinoptilolita se establece como una barrera defensiva clave en el combate contra el cáncer. Este mineral brinda un espectro de ventajas incluyendo la mejora del equilibrio redox y el incremento en la actividad de antioxidantes endógenos clave (SOD, CAT, GPx), así como la modulación de la respuesta inmunológica. También contribuye a aliviar la diarrea en afectados por tumores neuroendocrinos gastrointestinales y ofrece protección hepática durante la quimioterapia, minimizando posibles efectos adversos. La capacidad de la clinoptilolita para reducir tanto la peroxidación lipídica como la producción de nocivos, como el 4-hidroxinonanal.

2. Efectos inmunomoduladores: La clinoptilolita parece estimular la respuesta inmune: la zeolita clinoptilolita pudiera actuar como un superantígeno lo cual sería esencial para la detección y eliminación de células cancerosas. La activación de macrófagos, el aumento en la producción de anión superóxido y la estimulación de linfocitos T y B.

3. Inducción de apoptosis y modulación de la expresión génica: La capacidad de la clinoptilolita para inducir apoptosis en células de osteosarcoma canino, alterar la expresión de genes proapoptóticos y antiapoptóticos, y reducir la viabilidad de células tumorales sugiere un mecanismo directo de acción citotóxica. Este efecto podría ser mediado por la influencia de MZ en las vías de señalización intracelulares, incluyendo la inhibición de la proteína quinasa B (Akt) y la activación de p21WAF1/CIP1 y p27KIP1.

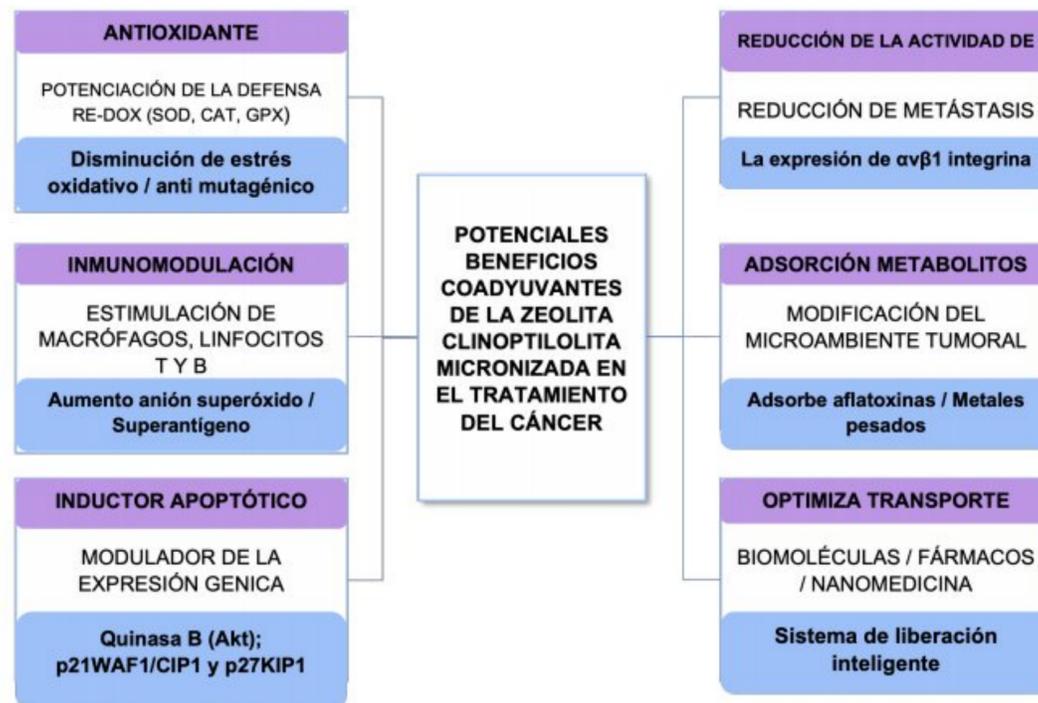


Figura 4. Potenciales beneficios coadyuvantes de la zeolita clinoptilolita micronizada en el tratamiento del cáncer

4. Reducción la metástasis: Los estudios indican que la zeolita clinoptilolita micronizada puede reducir la metástasis en los modelos animales, posiblemente a través de la modulación de la expresión de integrinas y metaloproteinasas de matriz (MMPs), que son clave en la invasión tumoral y la metástasis. La reducción en la actividad de MMP-2 y la expresión de  $\alpha v \beta 1$  integrina en células de cáncer de próstata sugiere que la zeolita micronizada podría alterar la interacción entre las células tumorales y la matriz extracelular, inhibiendo la diseminación del cáncer.

5. Modificación del microambiente tumoral: La capacidad de MZ para modificar la unión de ciertas sustancias a receptores cerebrales y posiblemente adsorber aminoras biogénicas como la serotonina sugiere que también podría influir en el microambiente tumoral. Este efecto podría alterar las señales que promueven el crecimiento y la supervivencia de las células tumorales, contribuyendo a su inhibición.

6. Desintoxicación y protección contra toxinas: La zeolita clinoptilolita posee la capacidad de funcionar como un agente desintoxicante al absorber micotoxinas como las aflatoxinas y metales pesados. Este proceso podría potencialmente disminuir el riesgo de daño celular y mutaciones que podrían desencadenar el cáncer, al reducir la carga tóxica en el cuerpo.

7. Optimiza y transporta fármacos: La evidencia indica que la zeolita clinoptilolita micronizada funciona eficazmente como coadyuvante en terapias oncológicas, elevando la efectividad de medicamentos como la doxorubicina, el bergapteno y el oxaliplatino. Actúa no solo mejorando su acción terapéutica sino también sirviendo como un sistema de liberación inteligente que mitiga los efectos secundarios, optimizando así el perfil de seguridad y eficacia del tratamiento.

En conjunto, estos mecanismos multifacéticos ofrecen una explicación más amplia de cómo la zeolita clinoptilolita podría ejercer efectos antitumorales y de soporte en el tratamiento del cáncer.

Uno de los principales desafíos que enfrenta la investigación del uso de la zeolita como agente coadyuvante en el tratamiento oncológico reside en la amplia gama de tipos de zeolita, composiciones y capacidades de intercambio iónico, además de otros factores importantes como la dosis y la frecuencia de las tomas.

Esta notable heterogeneidad complica significativamente la interpretación de los resultados, ya que obstaculiza la capacidad de generalizar los hallazgos a una amplia población de pacientes.

A pesar de estas limitaciones, la investigación ofrece varias fortalezas notables. Primero, destaca la potencialidad de la zeolita como coadyuvante para mejorar la eficacia de los tratamientos convencionales contra el cáncer, basándose en evidencia preliminar que sugiere su capacidad para inhibir el crecimiento tumoral y potenciar los efectos de la quimioterapia. Además, la investigación aporta valiosa información sobre los mecanismos moleculares subyacentes a estos efectos.

Las áreas de oportunidad para futuras investigaciones incluyen el desarrollo de ensayos clínicos bien diseñados con dosis personalizadas que involucren a pacientes humanos para validar la seguridad y eficacia de la zeolita como coadyuvante en el tratamiento del cáncer.

Para superar las limitaciones observadas en los estudios previos sobre el uso de la zeolita como coadyuvante en la oncología, se proyecta una serie de estrategias proactivas y colaborativas en el futuro cercano. En primer lugar, se planea establecer alianzas estratégicas con centros clínicos de renombre con el fin de diseñar y ejecutar ensayos clínicos rigurosos con el objetivo principal de evaluar de manera exhaustiva la eficacia y seguridad de la zeolita en el tratamiento de pacientes oncológicos.

Además, se contempla la formación de consorcios de investigación con otros grupos académicos y científicos que investigan terapias oncológicas innovadoras. El objetivo de estas colaboraciones será estudiar en profundidad las interacciones entre la zeolita, diversos protocolos, dosis y tratamientos contra el cáncer, desde la quimioterapia y radioterapia hasta la medicina complementaria y alternativa (MAC).

Finalmente, estas estrategias se complementarán con una fuerte inversión en la comunicación de los hallazgos a la comunidad científica y al público en general, mediante publicaciones en revistas de alto impacto y la participación en conferencias y simposios internacionales que ayudarían a estimular el interés y la inversión en futuras investigaciones en este campo prometedor.

## Conclusiones

Los recientes avances en la investigación sobre las zeolitas, con un enfoque particular en la clinoptilolita micronizada, resaltan su promisorio papel como coadyuvante en las terapias contra el cáncer. Destacan por su capacidad para mejorar sustancialmente la calidad de vida de los pacientes, atenuando el estrés oxidativo y brindando soporte en situaciones de inmunodeficiencia. Este enfoque integral no solo augura una sinergia con los tratamientos tradicionales, sino que además impulsa una recuperación orgánica profunda y abre avenidas hacia la prevención.

La investigación y las experiencias clínicas iniciales nos permiten consolidar un marco teórico en torno a otros posibles mecanismos de acción de la zeolita clinoptilolita, destacando su versatilidad como nanoreactor, inductor y modulador de actividades catalíticas, así como su habilidad para influir sobre iones de hidrógeno en el ambiente electroquímico intra y extracelular. Esta capacidad se extiende a su potencial como biosensor de voltajes, incluyendo aquellos a través de las membranas mitocondriales y nucleares, sugiriendo una implicación significativa en la señalización bioeléctrica y los circuitos de RNA no codificante (RNanc) re-programables. La propiedad única de la zeolita de intercambio iónico y su estructura porosa la presentan como un candidato prometedor para el tratamiento avanzado del cáncer, permitiendo la penetración de oligoelementos picométricos en células cancerosas y la interacción con sus procesos vitales.

La capacidad de la zeolita para absorber metabolitos tóxicos puede inducir la apoptosis celular, mientras que su estructura porosa sirve como un vehículo eficaz para la entrega dirigida de agentes terapéuticos, incluyendo fármacos anticancerígenos y agentes fotosensibilizadores. Este enfoque podría perturbar el equilibrio iónico y los procesos metabólicos REDOX esenciales para la supervivencia de las células cancerosas, conduciendo a su eventual destrucción. La acción de la zeolita en la modulación o activación de RNanc, con una actividad electrónica potencialmente comparable a la del grafeno, cuando nos referimos a su capacidad de mejorar la transmisión de información electromagnética a nivel celular y molecular, lo que añade una nueva dimensión a su capacidad de intervención.

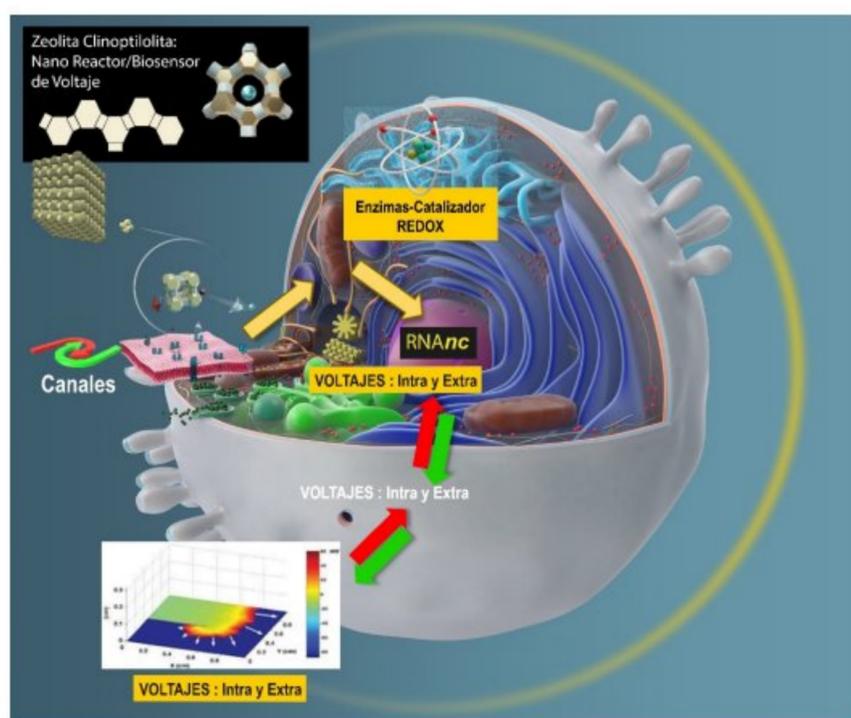


Figura 5. Mecanismos hipotéticos de posible acción electro molecular y genómica de la zeolita clinoptilolita.

La integración de nano capas de zeolita micronizada en membranas poliméricas ofrece una perspectiva innovadora y prometedora para el tratamiento del cáncer, alineándose con la tendencia de buscar soluciones biotecnológicas avanzadas, efectivas y menos invasivas. Además, la modificación de una estructura compuesta con grafeno o nano partículas de oro podría mejorar la capacidad de adsorción de la zeolita y el rastreo selectivo y localización de células cancerígenas, lo que ampliará aún más su potencial.

La amplia gama de beneficios que ofrecen las zeolitas, particularmente en su capacidad para fortalecer la defensa antioxidante, modular la respuesta inmune, optimizar la expresión génica, inducir la apoptosis, contrarrestar la metástasis y coadyuvar en el tratamiento convencional del cáncer, ilustra su versatilidad y eficacia como coadyuvante. Es vital continuar con la investigación para esclarecer aún más sus mecanismos de acción y confirmar su seguridad y eficacia a largo plazo. La incorporación de las zeolitas en la práctica médica podría revolucionar el manejo del cáncer, ofreciendo una estrategia de soporte que beneficia la recuperación "sanogénica" del paciente.

## Referencias Bibliográficas

- 1.- Mackinnon AC Jr, Chandrashekar DS, Suster DI. Molecular pathology as basis for timely cancer diagnosis and therapy. *Virchows Arch* [Internet]. 2024;484(2):155-68. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00428-023-03707-2>
- 2.- Brown JS, Amend SR, Austin RH, Gatenby RA, Hammarlund EU, Pienta KJ. Updating the definition of cancer. *Mol Cancer Res* [Internet]. 2023;21(11):1142-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1158/1541-7786.mcr-23-0411>
- 3.- Mastinu, Kumar, Maccarinelli, Bonini, Premoli, Aria, et al. Zeolite clinoptilolite: Therapeutic virtues of an ancient mineral. *Molecules* [Internet]. 2019 [citado el 22 de mayo de 2024];24(8):1517. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1420-3049/24/8/1517>
- 4.- Kraljević Pavelić S, Saftić Martinović L, Simović Medica J, Žuvić M, Perdija Ž, Krpan D, et al. Clinical evaluation of a defined zeolite-clinoptilolite supplementation effect on the selected Blood Parameters of patients. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2022;9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.851782>
- 5.- Samekova K, Firbas C, Irgeher J, Opper C, Prohaska T, Retzmann A, et al. Concomitant oral intake of purified clinoptilolite tuff (G-PUR) reduces enteral lead uptake in healthy humans. *Sci Rep* [Internet]. 2021 [citado el 22 de mayo de 2024];11(1):1-8. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-94245-x>
- 6.- Ivkovic S, Deutsch U, Silberbach A, Walraph E, Mannel M. Dietary supplementation with the tribomechanically activated zeolite clinoptilolite in immunodeficiency: Effects on the immune system. *Adv Ther* [Internet]. 2004;21(2):135-47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/bf02850340>
- 7.- Ivkovic S, Zabcic D. The effect of tribomechanically activated zeolite (TMAZ) on total antioxidant status of healthy individuals and patients with malignant disease. *Free Radic Biol Med*. 2002;33(Suppl 1):S172-S173. [Google Scholar]
- 8.- Ivkovic S, Zabcic D. Antioxidative therapy: nanotechnology product, TMA-zeolite reduces oxidative stress in cancer and diabetic patients. *Free Radic Biol Med*. 2002;33(Suppl 1):S331. [Google Scholar]
- 9.- Dogliotti G, Malavazos AE, Giacometti S, Solimene U, Fanelli M, Corsi MM, et al. Natural zeolites chabazite/phillipsite/analcime increase blood levels of antioxidant enzymes. *J Clin Biochem Nutr* [Internet]. 2012;50(3):195-8. Disponible en: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/jcbn/50/3/50\\_11-63/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jcbn/50/3/50_11-63/_article)
- 10.- Ghazi NA, Malek NANN, Salehuddin H. Cytostatic Activity of Clinoptilolite against Human Cervical Cancer Cell Lines Using Three Different Media-Sterilization Techniques. *AMR* 2012;626:667-71. Disponible en: <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/amr.626.667>
- 11.- Vitale MC, Barbato C, Crispo A, Habetswallner F, De Martino BM, Riccardi F, et al. ZeOxanMulti trial: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of oral PMA-zeolite to prevent chemotherapy-induced side effects, in particular, peripheral neuropathy. *Molecules* [Internet]. 2020 [citado el 22 de mayo de 2024];25(10):2297. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/10/2297>
- 12.- Langbein T, Dathe W, Deuerling A, Baum RP. Efficacy of Detoxsan® powder on diarrhea caused by gastrointestinal neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2019 [citado el 22 de mayo de 2024];25(17):2133-43. Disponible en: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v25/i17/2133.htm>
- 13.- Chernyshov AS, Pospelova TY. Terapia de apoyo con el uso de zeolitas naturales en la rehabilitación de pacientes oncohematológicos en el proceso de quimioterapia. *Rev Med Cienc Siber*. 2010;30(2):75-80. Disponible en: [med-click.ru]
- 14.- Eisenwagen S, Pavelic K. Potential role of zeolites in rehabilitation of cancer patients. *Arch Physiother Rehabil*. 2020;3(2):29-40. [Google Scholar]
- 15.- Zarkovic N, Zarkovic K, Kralj M, Borovic S, Sabolovic S, Blazi MP, et al. Anticancer and antioxidative effects of micronized zeolite clinoptilolite. *Anticancer Res*. 2003;23(2B):1589-1595 [Google Scholar]
- 16.- Schifter I, Bosch P, Giral PB. La zeolita: una piedra que hierve. Vol. 55. Fondo de Cultura Económica; 1988. [Google Scholar]
- 17.- Laurino C, Palmieri B. Zeolite: "the magic stone"; Main nutritional, environmental, experimental and clinical fields of application. *Nutr Hosp* [Internet]. 2015 [citado el 22 de mayo de 2024];32(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26268084/>
- 18.- Blanco VH, Hernández MA, et al. Nanoporosidad de zeolitas de tipo clinoptilolita de nuevos depósitos en México: curvas diferenciales de adsorción y gráficos t. 2020. [Internet]. Ipn.mx. [citado el 22 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.esfm.ipn.mx/assets/files/esfm/docs/RNAFM/articulos-2020/XXVRNAFM067.pdf>

- 19.- Coombs DS, Alberti A, Armbruster T, Artioli G, Colella C, Galli E, et al. Recommended nomenclature for zeolite minerals; report of the Subcommittee on Zeolites of the International Mineralogical Association, Commission on New Minerals and Mineral Names. *Can Mineral*. 1997;35(6):1571-1606. [citado el 22 de mayo de 2024]. Disponible en: [http://chrome-extension://efaidnbnmnnbpcjpcgiclfefndmkaj/https://ruff.info/ruff\\_1.0/uploads/CM35\\_1571.pdf](http://chrome-extension://efaidnbnmnnbpcjpcgiclfefndmkaj/https://ruff.info/ruff_1.0/uploads/CM35_1571.pdf)
- 20.- Ersoy B, Çelik MS. Electrokinetic properties of clinoptilolite with mono- and multivalent electrolytes. *Microporous Mesoporous Mater* [Internet]. 2002;55(3):305-12. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1387-1811\(02\)00433-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1387-1811(02)00433-X)
- 21.- Khulbe KC, Mann RS, Tezel FH, Triebe RW, Erdem-Senatar A, Sirkecioglu A. Characterization of clinoptilolite by interaction of H<sub>2</sub>S, CO, and SO<sub>2</sub> by the e.s.r. technique. *Zeolites* [Internet]. 1994;14(6):481-5. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/0144-2449\(94\)90176-7](http://dx.doi.org/10.1016/0144-2449(94)90176-7)
- 22.- Silva MR, Lecus A, Gajdardziska-Josifovska M, Schofield M, Virnoche M, Chang J, et al. Graphene-oxide loading on natural zeolite particles for enhancement of adsorption properties. *RSC Adv* [Internet]. 2020;10(8):4589-97. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1039/c9ra00572b>
- 23.- Wiyantoko B, Rahmah N. Measurement of cation exchange capacity (CEC) on natural zeolite by percolation method. En: *AIP Conference Proceedings*. Author(s); 2017. Disponible en: <https://doi.org/10.1063/1.5016014>
- 24.- Chang CY, Tsai WT, Ing CH, Chang CF. Adsorption of polyethylene glycol (PEG) from aqueous solution onto hydrophobic zeolite. *J Colloid Interface Sci* [Internet]. 2003;260(2):273-9. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9797\(02\)00174-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9797(02)00174-1)
- 25.- Serati-Nouri H, Jafari A, Roshangar L, Dadashpour M, Pilehvar-Soltanahmadi Y, Zarghami N. Biomedical applications of zeolite-based materials: A review. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* [Internet]. 2020;116(11):1225. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2020.11.1225>
- 26.- Derakhshankhah H, Jafari S, Sarvari S, Barzegari E, Moakedi F, Ghorbani M, et al. Biomedical applications of zeolitic nanoparticles, with an emphasis on medical interventions. *Int J Nanomedicine* [Internet]. 2020;15:363-86. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/ijn.s234573>
- 27.- Kralj M, Pavelic K. Medicine on a small scale: How molecular medicine can benefit from self-assembled and nanostructured materials. *EMBO Rep* [Internet]. 2003;4(11):1008-12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.embor.7400017>
- 28.- Anfray C, Komaty S, Corroyer-Dulmont A, Zaarour M, Helaine C, Ozcelik H, et al. Nanosized zeolites as a gas delivery platform in a glioblastoma model. *Biomaterials* [Internet]. 2020;257(120249):120249. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.120249>
- 29.- Derakhshankhah H, Hajipour MJ, Barzegari E, Lotfabad A, Ferdousi M, Saboury AA, et al. Zeolite nanoparticles inhibit A $\beta$ -fibrinogen interaction and formation of a consequent abnormal structural clot. *ACS Appl Mater Interfaces* [Internet]. 2016;8(45):30768-79. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/acsami.6b10941>
- 30.- Hecht K. Biological rhythms and sleep rhythms. *Aviakosm Ekolog Med*. 2007;41(1):59-64 [Google Scholar]
- 31.- Montinaro, M., Uberti, D., Maccarinelli, G., Bonini, S. A., Ferrari-Toninelli, G., & Memo, M. (2013). Dietary zeolite supplementation reduces oxidative damage and plaque generation in the brain of an Alzheimer's disease mouse model. *Life sciences*, 92(17-19), 903-910. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.03.008>
- 32.- Zarrintaj P, Mahmodi G, Manouchehri S, Mashhadzadeh AH, Khodadadi M, Servatan M, et al. Zeolite in tissue engineering: Opportunities and challenges. *MedComm* [Internet]. 2020;1(1):5-34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/mco2.5>
- 33.- Kraljević Pavelić, S., Simović Medica, J., Gumbarević, D., Filošević, A., Pržulj, N., & Pavelić, K. (2018). Critical Review on Zeolite Clinoptilolite Safety and Medical Applications in vivo. *Frontiers in pharmacology*, 9, 1350. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01350>
- 34.- Thomas JA, Ballantyne B. Toxicological assessment of zeolites. *J Am Coll Toxicol* [Internet]. 1992;11(3):259-73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3109/10915819209141860>
- 35.- Final report on the safety assessment of Aluminum silicate, Calcium silicate, Magnesium Aluminum silicate, Magnesium silicate, Magnesium Trisilicate, Sodium Magnesium silicate, zirconium silicate, Attapulgite, Bentonite, Fuller's Earth, Hectorite, Kaolin, Lithium Magnesium silicate, Lithium Magnesium Sodium silicate, Montmorillonite, Pyrophyllite, and Zeolite. *Int J Toxicol* [Internet]. 2003;22(1\_suppl):37-102. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/1091581803022s115>
- 36.- Dogan, A. U., Dogan, M., & Hoskins, J. A. (2008). Erionite series minerals: mineralogical and carcinogenic properties. *Environmental geochemistry and health*, 30(4), 367-381. <https://doi.org/10.1007/s10653-008-9165-x>
- 37.- Di Giuseppe D. Characterization of fibrous mordenite: A first step for the evaluation of its potential toxicity. *Crystals* (Basel) [Internet]. 2020 [citado el 22 de mayo de 2024];10(9):769. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4352/10/9/769>
- 38.- Souza I, García-Villén F, Viseras C, Pergher S. Zeolites as ingredients of medicinal products. *Pharmaceutics* [Internet]. 2023;15(5):1352. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics15051352>
- 39.- Cerri G, Farina M, Brundu A, Daković A, Giunchedi P, Gavini E, et al. Natural zeolites for pharmaceutical formulations: Preparation and evaluation of a clinoptilolite-based material. *Microporous Mesoporous Mater* [Internet]. 2016;223:58-67. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.micromeso.2015.10.034>
- 40.- Kryzhanovsky GN. Some categories of general pathology and biology: health, disease, homeostasis, sanogenesis, adaptation, immunity. *Pathophysiology* [Internet]. 2004;11(3):135-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pathophys.2004.08.003>
- 41.- Hecht K. Zeolita clinoptilolita como factor sanogenético importante para la salud humana. *Bol Acad Int Cienc (Sección Rusa)*. 2011;(1):001-014. [Google Scholar]
- 42.- Hecht K, Hecht-Savoley EN. *Naturmineralien, Regulation, Gesundheit*. 1st and 2nd ed. Berlin, Milow: Schibri Verlag; 2005, 2007. ISBN: 3-937895. [Google Scholar]
- 43.- Hecht K, Hecht-Savoley E, Kölling A, Meffert P. El oligoelemento esencial silicio y el contenido de silicio en la sangre de las personas mayores después del uso prolongado de zeolita clinoptilolita y montmorillonita. *OM y Nutrición*. 2014;148:pág. [Google Scholar]
- 44.- Jurkić LM, Capanec I, Pavelić SK, Pavelić K. Biological and therapeutic effects of ortho-silicic acid and some ortho-silicic acid-releasing compounds: New perspectives for therapy. *Nutr Metab (Lond)* [Internet]. 2013;10(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1743-7075-10-2>
- 45.- Martin KR. Silicon: The health benefits of a metalloid. En: *Metal Ions in Life Sciences*. Dordrecht: Springer Netherlands; 2013. p. 451-73. Disponible en: [https://doi.org/10.1007/978-94-007-7500-8\\_14](https://doi.org/10.1007/978-94-007-7500-8_14)
- 46.- Belal A, Mahmoud R, Taha M, Halfaya FM, Hassaballa A, Elbanna ES, et al. Therapeutic potential of zeolites/vitamin B12 nanocomposite on complete Freund's adjuvant-induced arthritis as a bone disorder: In vivo study and bio-molecular investigations. *Pharmaceutics* (Basel) [Internet]. 2023;16(2):285. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ph16020285>
- 47.- Hecht K. *Answers to 100 questions on the healthy effect of natural zeolite*. 1a ed. Baunach, Alemania: Spurbuchverlag; 2016. [Google Scholar]
- 48.- Trace Elements in Human and Animal Nutrition: Volume 2. 5a ed. San Diego, CA, Estados Unidos de América: Academic Press; 1986. [Google Scholar]
- 49.- Carlisle EM. Silicon as a trace nutrient. *Sci Total Environ* [Internet]. 1988;73(1-2):95-106. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/0048-9697\(88\)90190-8](http://dx.doi.org/10.1016/0048-9697(88)90190-8)
- 50.- Carlisle EM. Silicon as an essential trace element in animal nutrition [Internet]. *Ciba Foundation Symposium 121 - Silicon Biochemistry*. Wiley; 2007. p. 123-39. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/9780470513323.ch8>
- 51.- Carlisle EM. Silicon: A requirement in bone formation independent of vitamin D1. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 1981;33(1):27-34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/bf02409409>
- 52.- Fabiano A, Piras AM, Calderone V, Testai L, Flori L, Puppi D, et al. A new calcium oral controlled-release system based on zeolite for prevention of osteoporosis. *Nutrients* [Internet]. 2019;11(10):2467. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu11102467>
- 53.- Kraljević Pavelić S, Krpan D, Žuvić M, Eisenwagen S, Pavelić K. Clinical parameters in osteoporosis patients supplemented with PMA-zeolite at the end of 5-year double-blinded clinical trial. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2022;9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.870962>
- 54.- Kraljević Pavelić S, Micek V, Bobinac D, Bazdulj E, Gianoncelli A, Krpan D, et al. Treatment of osteoporosis with a modified zeolite shows beneficial effects in an osteoporotic rat model and a human clinical trial. *Exp Biol Med* (Maywood) [Internet]. 2021;246(5):529-37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/1535370220968752>
- 55.- Pavelić K, Katić M, Šarković N, Tverko V, Marotti T, Kralj M, et al. Antioxidative and immunostimulatory effect of natural clinoptilolite in vivo. *Anticancer Res*. 2003;23:1589-1596. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/216f54ee92023179acde95f481dfacac267937e5>
- 56.- Ulutaş PA, Kiral F, Ulutaş B, Aşıcı GSE. Cytotoxic and apoptotic effect of nanoclinoptilolite on canine osteosarcoma cell lines. *J Vet Res* [Internet]. 2020;64(4):589-96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2478/jvetres-2020-0063>
- 57.- Pavelic K, Katic M, Sverko V, Marotti T, Bosnjak B, Balog T, et al. Immunostimulatory effect of natural clinoptilolite as a possible mechanism of its antimetastatic ability. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 2002 [citado el 22 de mayo de 2024];128(1):37-44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11862470/>
- 58.- Dunislawski A, Biesek J, Banaszak M, Siwek M, Adamski M. Effect of zeolite supplementation on gene expression in the intestinal mucosa in the context of immunosafety support in poultry. *Genes (Basel)* [Internet]. 2022;13(5):732. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/genes13050732>
- 59.- Kövesi B, Kulcsár S, Cserhádi M, Erdélyi M, Ancsin Z, Zándoki E, et al. Modification of the effects of aflatoxin B1 on the glutathione system and its regulatory genes by zeolite. *Acta Vet Hung* [Internet]. 2021;69(1):23-30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1556/004.2021.00002>
- 60.- Abdel-Wahhab MA, Nada SA, Khalil FA. Physiological and toxicological responses in rats fed aflatoxin-contaminated diet with or without sorbent materials. *Anim Feed Sci Technol* [Internet]. 2002;97(3-4):209-19. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0377-8401\(01\)00342-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0377-8401(01)00342-X)
- 61.- Pavelić K, Hadžija M, Bedrica L, Pavelić J, Đikić I, Katić M, et al. Natural zeolite clinoptilolite: new adjuvant in anticancer therapy. *J Mol Med* [Internet]. 2001;78(12):708-20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00109000176>
- 62.- Mück-Šeler D, Pivac N. The effect of natural clinoptilolite on the serotonergic receptors in the brain of mice with mammary carcinoma. *Life Sci* [Internet]. 2003;73(16):2059-69. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0024-3205\(03\)00567-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0024-3205(03)00567-8)
- 63.- Katic M. A clinoptilolite effect on cell media and the consequent effects on tumor cells in vitro. *Front Biosci* [Internet]. 2006;11(1):1722. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2741/1918>
- 64.- Reel B, Bintepe C, Onursal C, Ersoy N, Bagriyanik A. Natural mineral zeolite (clinoptilolite) inhibits alpha v beta 1 integrin-mediated MMP-2 activity in PC3 human prostate cancer cells. *FEBS Open Bio*. 2021;11:434. Disponible en: [https://www.2021.febscongress.org/abstract\\_preview.aspx?idAbstractEnc=4424170095093091096091424170](https://www.2021.febscongress.org/abstract_preview.aspx?idAbstractEnc=4424170095093091096091424170)
- 65.- Tavolaro P, Martino C, Andò S, Tavolaro A. Zeolite scaffolds for cultures of human breast cancer cells. Part II: Effect of pure and hybrid zeolite membranes on neoplastic and metastatic activity control. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* [Internet]. 2016;68:474-81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2016.06.013>
- 66.- Kavak DD, Ülkü S. Investigation of structural properties of clinoptilolite rich zeolites in simulated digestion conditions and their cytotoxicity against Caco-2 cells in vitro. *J Porous Mater* [Internet]. 2013;20(2):331-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10934-012-9602-1>
- 67.- Uslu M. Determination of apoptotic effects of clinoptilolite on human T lymphocytes [Doctoral dissertation]. Izmir: Izmir Institute of Technology; 2008. Disponible en: <http://hdl.handle.net/11147/3207>
- 68.- Demircan G, Kepenek AO, Ozdas SB, Akin D. Clinoptilolite induces cell death in THP-1 cells in oxidative stress conditions: antioxidant and anticancer effect of clinoptilolite. *Prog Nutr* [Internet]. 2020 [citado el 22 de mayo de 2024];22(1):259-64. Disponible en: <https://www.mattioli1885journals.com/index.php/progressinnutrition/article/view/8627>
- 69.- Atitlán-Gil A, Bretón-de la Loza MM, Jiménez-Ortega JC, Belefant-Miller H, Betanzos-Cabrera C. Activated and micronized zeolite in the modulation of cellular oxidative stress in Mexican smokers: A randomized clinical trial. *Rev Invest Clin* [Internet]. 2017;69(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.24875/ric.17002125>
- 70.- Lamprecht M, Bogner S, Steinbauer K, Schuetz B, Greilberger JF, Leber B, et al. Effects of zeolite supplementation on parameters of intestinal barrier integrity, inflammation, redoxbiology and performance in aerobically trained subjects. *J Int Soc Sports Nutr* [Internet]. 2015;12(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12970-015-0101-z>
- 71.- Lamprecht, J. C., Ellis, S., Snyman, J. R., & Laurens, I. (2017). The effects of an artificially enhanced clinoptilolite in patients with irritable bowel syndrome. *South African Family Practice*, 59(1), 18-22. [Google Scholar]
- 72.- Samuels S, Potgieter W, Snyman JR. Potentiated clinoptilolite: artificially enhanced aluminosilicate reduces symptoms associated with endoscopically negative gastroesophageal reflux disease and nonsteroidal anti-inflammatory drug induced gastritis. *Clin Exp Gastroenterol* [Internet]. 2014;215. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/ceg.s51222>
- 73.- Rodríguez-Fuentes C, Barrios MA, Iraoz A, Perdomo I, Cedré B. Enterex: Anti-diarrheic drug based on purified natural clinoptilolite. *Zeolites* [Internet]. 1997;19(5-6):441-8. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0144-2449\(97\)00087-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0144-2449(97)00087-0)
- 74.- Ivković S, Baranek T, Bendžko P, Schulz J. TMAZ nanoparticles as potential drugs influencing the cellular signal transduction pathways. 2005 [citado el 22 de mayo de 2024]; Disponible en: [Google Scholar] [PDF] <https://www.semanticscholar.org/paper/1f5b3b0c55a913be5c845bdaf2e2556cf2a492ac>
- 75.- Colic M, Pavelic K. Molecular mechanisms of anticancer activity of natural dietetic products. *J Mol Med* [Internet]. 2000;78(6):333-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s001090001121>
- 76.- Ivkovic S, Zabcic D. Antioxidative Therapy: Nanotechnology Product, TMA-Zeolite Reduces Oxidative Stress in Cancer and Diabetic Patients. In *Free Radical Biology and Medicine*. Kidlington, Oxford: Pergamon-Elsevier Science Ltd The Boulevard; 2002. [Google Scholar]
- 77.- Eisenwagen S, Pavelić K. Potential role of zeolites in rehabilitation of cancer patients. *Arch Physiother Rehabil*. 2020;3:029-040. [Internet]. Disponible en: <https://www.fortunejournals.com/articles/potential-role-of-zeolites-in-rehabilitation-of-cancer-patients.pdf>