

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL

DE LAS AMÉRICAS

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD ESCUELA DE
MEDICINA Y CIRUGÍA**

**ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE EL ESTRÉS OXIDATIVO
Y LA CARCINOGENESIS HUMANA A NIVEL
INTERNACIONAL**

SHARON GARCÍA RAMÍREZ

ISABEL ULIBARRI MARTÍNEZ

SEDE ARANJUEZ, SAN JOSÉ, COSTA RICA

JULIO, 2020

CONTENIDO

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	10
Planteamiento del problema	10
Objetivos	12
Objetivo general	12
Objetivos específicos.....	12
Justificación.....	13
Antecedentes.....	15
Historia	15
Antecedentes internacionales.....	17
Antecedentes nacionales.....	24
Estrés oxidativo en el embarazo	24
Terapia de reemplazo hormonal sobre el perfil oxidativo	25
Proyección.....	27
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	28
Definiciones y conceptos sobre el estrés oxidativo	29
Bioquímica.....	29
Fisiopatología.....	32
Oncología.....	34
Estrés oxidativo.....	35

Radical libre	35
Carcinogénesis.	37
Epidemiología.	39
Factores de riesgo.....	40
Diagnóstico.	42
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	44
Enfoque de la investigación	44
Método de la investigación.....	45
Criterios de inclusión.....	46
Criterios de exclusión	47
Fuentes de información	47
Categorías de análisis.....	70
Procedimiento de recolección y análisis de datos.....	71
Fase 1.....	71
Fase 2.....	72
Fase 3.....	72
Fuentes	72
Primarias.	72
Secundarias	72
Recolección y análisis de datos	72

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE DATOS	74
Relación existente entre la alteración que ocurre en el organismo humano causado por el estrés oxidativo mediante el proceso fisiopatológico y bioquímico	74
Proceso Fisiopatológico	74
Inicio del proceso neoplásico	75
Promoción de tumores.	78
Progresión de los tumores.....	80
Inflamación, radicales libres y carcinogénesis	81
Desencadenantes que provocan desequilibrio en el estrés oxidativo	85
Patologías que están asociadas al estrés oxidativo	89
Estrés oxidativo y enfermedad de Alzheimer.	89
Enfermedad de Parkinson.	90
Enfermedad renal.	94
Hipertensión arterial.	95
Diabetes Mellitus.....	95
Cáncer.	98
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	103
Conclusiones.....	103
Recomendaciones	107
Referencias.....	109

LISTA DE FIGURAS

<i>Figura 1</i> Activadores e inhibidores de la producción de especies reactivas de oxígeno	77
<i>Figura 2</i> Papel de ROS en la transducción de señales	81
<i>Figura 3</i> Representación esquemática de varios factores de transcripción modulados por especies reactivas de oxígeno	83
<i>Figura 4</i> Fases de la carcinogénesis	84
<i>Figura 5</i> Procesos fisiológicos sugeridos relacionados con la patogénesis de la enfermedad de Parkinson (EP)	92
<i>Figura 6</i> Las especies reactivas de oxígeno (ROS) son un determinante clave del fenotipo metabólico del cáncer	100

LISTA DE TABLAS

Tabla 1 Fuente de información	47
Tabla 2 Tabla de categorías de análisis y definiciones.....	70
Tabla 3 Enfermedades y cáncer que se han relacionado con especies reactivas de oxígeno	78

DEDICATORIA

El presente trabajo está dedicado primero a Dios, por permitirnos culminar esta etapa de nuestras vidas. A nuestras familias, por siempre haber sido nuestro apoyo a lo largo de toda nuestra carrera universitaria y a lo largo de nuestra vida con su apoyo incondicional, amor y confianza. A todas las personas especiales que nos acompañaron en esta etapa, aportando en nuestra formación, tanto profesional y como seres humanos.

AGRADECIMIENTO

Quisiéramos agradecer profundamente a nuestras familias, por su paciencia y sacrificio y por habernos permitido la oportunidad de formarnos en nuestra carrera que desde pequeñas soñábamos y por haber sido un apoyo incondicional durante el tiempo que duró nuestra formación académica.

De manera especial, agradecemos a nuestro prestigioso tutor de tesis, ya que gracias a sus consejos y correcciones hoy podemos culminar este trabajo con satisfacción. Además, por habernos guiado, no solo en la elaboración de este trabajo de titulación, sino a lo largo de nuestra carrera universitaria aportando su conocimiento y experiencia, para de este modo inculcarnos en el camino correcto y por habernos brindado el apoyo para desarrollar nuestra etapa profesional y seguir cultivando los valores necesarios para ser unas futuras profesionales de la salud.

RESUMEN

En la actualidad, el cáncer representa una gran problemática en el ámbito internacional, pues es la primera causa de muerte en el mundo según la OMS y posee una alta morbilidad y mortalidad con muy mal pronóstico. Durante muchas décadas, diversos estudios han demostrado la relación que existe entre los componentes oxidativos, tanto externos como internos, que pueden provocar el desarrollo y progresión de algún tipo de mutación genética que genera carcinogénesis humana de todo tipo.

El desequilibrio que se produce en el estrés oxidativo implica daños importantes en las biomoléculas y células, los cuales alteran todo el metabolismo del organismo. De igual manera, se ha detectado que las células cancerosas exhiben un mayor nivel de estrés oxidativo en comparación con las células normales, lo que hace que las células tumorales sean más vulnerables a elevar los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS/ EROs).

Por esta razón, el objetivo de este estudio es evaluar los efectos del estrés oxidativo crónico sobre el crecimiento, la supervivencia y el potencial tumorigénico de las células de cáncer. Se desea exponer los diferentes procesos involucrados y cómo se podrían tratar. Por otra parte, se intenta responder a la gran interrogante sobre qué relación existe entre el estrés oxidativo y la carcinogénesis humana en el ámbito internacional. En este contexto se brinda toda la información recopilada de numerosos estudios basados en esta problemática.

Con este fin, se desea responder y mostrar la importancia de este tema y su impacto en el futuro, principalmente en la medicina y el gran valor que aportaría en la salud de los pacientes oncológicos, influyendo en el desarrollo propio y la evolución humana.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

Según García Uribe, Márquez Lázaro y Viola Rhenals (2015) el desarrollo del cáncer, sus mecanismos y su fisiopatología se ha estudiado durante muchos años, sin embargo, aún hay mucho desconocimiento sobre las causas de esta patología. Se sabe que se genera daño en la estructura y componentes celulares como el ADN, provocando mutaciones en diversas moléculas y proteínas que controlan el ciclo celular, replicando de manera descontrolada las células tumorales.

Asimismo, Argüello Melendres (2013) plantea que los radicales libres (RL) son moléculas que se crean por una serie de procesos oxidativos en el cuerpo humano. Estos pueden lesionar las células y ser como consecuencia, causantes directas del cáncer. Hay diversos agentes externos e internos que generan RL, como, por ejemplo, la falta de ejercicio, la respiración, y la mala dieta, además de la contaminación ambiental, tabaco, pesticidas, radiación ionizante o los aditivos químicos en los alimentos procesados.

La oxidación de biomoléculas ocurre por la formación de RL por fisiológicos y naturales. Esta oxidación es la causante de múltiples daños en el organismo, igualmente con el aumento de RL se incrementa la incidencia de enfermedades crónicas no transmisibles y enfermedades degenerativas como las patologías cardíacas, inflamaciones, disfunción cerebral, envejecimiento y especialmente el cáncer. (Melendres, 2013)

En concreto, el estrés oxidativo (EO) se define como el desequilibrio bioquímico entre los radicales y los antioxidantes del organismo humano. Se conoce que existen grandes efectos tóxicos a nivel celular producidos por los radicales libres y su alteración por la exposición a diferentes mecanismos que aumentan el estrés oxidativo fisiológico. Esto no se regula con normalidad, lo que provoca alteraciones metabólicas en células neoplásicas y causa el desarrollo de carcinogénesis humana; sin embargo, el mecanismo por el cual se desenlazan estos sucesos no se conoce con exactitud.

Existen múltiples fuentes exógenas que provocan esta alteración bioquímica como las radiaciones ionizantes, rayos UV, contaminación ambiental, el mismo estrés psicológico, ejercicio excesivo, alcohol, dieta, tabaco, entre muchos otros, por lo tanto, son los factores más manejables

y controlables para disminuir esta *patología*.

Además de esto, también existen causas endógenas como la fagocitosis, síntesis de prostaglandinas, sistema del citocromo P-450, entre otros. Todos estos factores poseen un fuerte efecto sobre el daño en el ADN, asimismo, las mitocondrias son la mayor fuente de radicales libres y este es muy sensible al proceso oxidativo. Por esta razón, se ha postulado el uso de antioxidantes para contrarrestar todos los efectos nocivos provocados en el organismo humano.

En este trabajo se explicará ampliamente la implicación del estrés oxidativo en el desarrollo de carcinogénesis humana, tomando en cuenta todos los aspectos relevantes sobre el tema, con el fin de brindar amplia información actualizada. De esta manera, se indagarán artículos y archivos recientes de los cuales se puede obtener la información necesaria para analizar el tema y desarrollarlo. Los datos que se recabarán para este estudio incluirán estudios y bases de datos en población adulta femenina y masculina, en el periodo entre el 2009 y 2019 en el ámbito internacional.

Con toda esta información surge una interrogante: ¿Qué relación existe entre el estrés oxidativo y la carcinogénesis humana a nivel internacional?

Objetivos

Objetivo general.

Analizar la relación que tiene el estrés oxidativo y la carcinogénesis humana a nivel internacional en adultos en el lapso del 2009 al 2020.

Objetivos específicos.

1. Descubrir la relación existente entre la alteración que ocurre en el organismo humano causado por el estrés oxidativo mediante el proceso fisiopatológico y bioquímico.
2. Identificar los factores desencadenantes que generan un desequilibrio en el estrés oxidativo provocando carcinogénesis humana.
3. Clasificar las patologías que podrán relacionarse con el estrés oxidativo.

Justificación

Según la OMS, el cáncer es la tercera causa de muerte en el mundo, por lo tanto, es un problema importante de salud pública. Se trata de una enfermedad genética como consecuencia de acumulación de numerosas mutaciones. El estrés oxidativo provoca una mutación genética al dañar el ADN de la célula que puede provocar que la célula pase a ser maligna, lo que eleva el índice de cáncer. La alteración de este equilibrio redox puede provocar daños en componentes importantes de la célula, incluidas proteínas, lípidos y ADN, con un impacto potencial en el organismo y con un mayor riesgo de mutagénesis (Noriega y Hay, 2013).

Esta enfermedad no es cien por ciento prevenible, pero si se toman ciertas medidas se pueden disminuir las posibilidades de padecerlo. Al conocer sobre cómo evitar el desequilibrio de radicales libres en el organismo y de los factores que lo pueden causar, se pueden tomar medidas de prevención en el futuro (Llacuna y Mach, 2011).

El cáncer presenta múltiples causas que complican su tratamiento y prevención, esta enfermedad se caracteriza por un crecimiento y diseminación descontrolada células cancerígenas que pueden originar metástasis, lo que disminuye la sobrevida del paciente. En la última década se le ha tomado importancia al EO como base para nuevos tratamientos terapéuticos, ya que se ha comprobado su papel esencial en el desarrollo de la enfermedad. Por eso se ha planteado implementar el uso de antioxidantes como agentes antitumorales que serían administrados solos o durante la quimioterapia y radioterapia. (García Uribe, Marquéz Lázaro y Viola Rhenals, 2015).

De acuerdo con Rodríguez Graña *et al.* (2015) cuando hay una cadena de reacciones químicas que generan un aumento en la producción de radicales libres, se rompe el balance originando EO. Esta situación eventualmente induce la aparición de enfermedades crónicas no trasmisibles o el empeoramiento de estas, además, se crea una alteración en los mecanismos fisiológicos del cuerpo humano. En la actualidad tanto el campo científico como el campo médico reconocen la relación entre EO y la calidad de vida de los seres humanos. Por lo tanto, palabras como estrés oxidativo, antioxidantes, cada vez son más conocidas. Se puede decir que el interés ha aumentado desde que salieron los primeros estudios.

Además, Núñez Sellés (2011), agrega que a pesar de la importancia del estrés oxidativo para la prevención de múltiples enfermedades o inclusive para el estudio de nuevos tratamientos, todavía

es muy poco conocido por el campo de la medicina, a pesar de esto, en los últimos años hay un aumento de la información científica y de la prevención del EO con el consumo de antioxidantes, más que todo en países de primer mundo.

Al comprobar la relación entre el estrés oxidativo y el cáncer, su diagnóstico y prevención, se puede lograr una nueva terapia contra el cáncer, esto conduce al logro de mejorar la calidad de vida (Gosh, 2010).

Antecedentes

Historia

Se tiene muy poca información sobre la historia del estrés oxidativo, a pesar de que son más de 40 años de tenerse conocimiento sobre el tema. La oxidación es un proceso que ha existido desde hace millones de años y que es de vital importancia no solo para el ser humano, sino para cualquier ser vivo (García, 2012).

Según De Jong y Treagust (citados en Hernández, 2015):

El campo de las reacciones redox ha variado en los distintos períodos de la historia de la química, a finales del S. XVIII los términos de oxidación y reducción fueron presentados por el científico francés Lavoisier en relación con sus estudios de combustión. Él utilizó estos términos para describir la reacción del oxígeno con otras sustancias en particular, y la eliminación de oxígeno de los productos formados. En el principio del siglo XIX, el alemán científico Liebig propuso otra definición, a partir de sus estudios sobre el proceso deshidrogenación de alcoholes a aldehídos, él prefirió definir la oxidación y reducción con respecto a la pérdida y ganancia de hidrógeno.

En el comienzo del S. XX, el científico estadounidense Lewis, con su teoría electrónica de la valencia, propone definir una reacción redox como una combinación de dos medias reacciones incluyendo la transferencia de electrones. Más tarde, el científico estadounidense Latimer introdujo el término de número de oxidación como una noción completamente formal, describir una reacción redox como una reacción vinculada al cambio de los números de oxidación (p.1).

Según Corrales y Muñoz (2012):

Hasta los años 70 fue un campo específico de la química, biología y física y hoy en día se ha convertido en una herramienta para conocer la génesis de gran variedad de enfermedades. En los últimos años ha tomado gran interés el estudio del estrés celular y de los radicales libres en el campo de la medicina, con el fin de conocer a profundidad los mecanismos de autocontrol celular y mejorar la calidad de vida del ser humano (p. 214).

Desde tiempos inmemorables se ha intentado encontrar y explicar el origen de todo aquello que

afecta al organismo humano de manera positiva, pero principalmente de forma negativa y los factores desencadenantes de estos mismos procesos. Lo anterior para entenderlos y combatirlos cuando se requiera (Corrales y Muñoz, 2012).

La historia del estrés oxidativo relata desde hace millones de años y se remonta al origen de la vida en la tierra que surgió aproximadamente hace 4 540 millones de años y fue hasta 2 400 millones de años después que los cambios climáticos, los eventos de la fotosíntesis y diferentes procesos geológicos a escala global lograron una gran liberación del oxígeno procedente del evento de la fotosíntesis. Este se conoce conocido como *gran evento de oxigenación*, el cual dio origen a los primeros microorganismos aerobios, los cuales dependen del oxígeno para vivir y de igual modo los organismos anaerobios (no necesitan de oxígeno en su metabolismo) tuvieron que encontrar la manera de sobrevivir (Fox, 2016).

Además, Fox (2016) menciona que todos los sobrevivientes de este proceso lograron evolucionar y adaptarse a este nuevo mundo de oxígeno libre, el cual se conoce como uno de los elementos más reactivos que existe. Se confirmó y logró demostrar que cuando la célula entra en un estado de acumulación de moléculas de oxígeno se desarrolla en un estado que actualmente se conoce como de estrés oxidativo. La microbióloga Lynn Margulis en los años 60 planteó la idea de que la simbiosis procedió al origen de la evolución y a este proceso lo llamo: *Simbiogenesis*. Además, esta científica propuso la existencia de la mitocondria, que es la responsable de la respiración celular, entre otras funciones. De acuerdo con García-Macia (2012):

Uno de los temas más importantes que se dan en la naturaleza, es el relacionado con el oxígeno. Necesitamos oxígeno para transformar el combustible en energía, pero desde que las primeras células eucarióticas se adaptaron a la vida aeróbica se ha producido un efecto secundario de este metabolismo, la producción de sustancias reactivas de oxígeno. Debido a la formación ineludible de estos radicales libres los seres vivos han tenido que ingeniárselas para sobrevivir en este ambiente oxidante creado por su propio funcionamiento, y la respuesta evolutiva adecuada para contrarrestar el daño que podrían ocasionar estas especies reactivas ha sido el desarrollo de sistemas antioxidantes. Esto implica que, para tener en cuenta la situación que acontece en un organismo, hay que valorar el equilibrio entre la producción de especies reactivas y la capacidad de eliminación de las mismas, conocido como balance, redox (p. 1).

Antecedentes internacionales.

Sarabia Cadena *et al.* (2013) indican:

Los antioxidantes (AO) de la dieta o los suplementos ejercen un papel preventivo sobre enfermedades crónicas degenerativas como el cáncer, ya que protegen del daño oxidativo a individuos sanos. Sin embargo, estudios recientes han mostrado que algunos AO actúan como pro-oxidantes en microambientes oxidativo como el que presentan las células tumorales. Las especies reactivas de oxígeno (ERO) llevan a cabo funciones fisiológicas a concentraciones moderadas y en equilibrio con los AO circulantes, sin embargo, en altas concentraciones actúan dañando directamente biomoléculas, lo que promueve enfermedades crónicas o la muerte celular (p. 1).

Respecto a la prevención con el uso de antioxidantes de diferentes fuentes para evitar enfermedades como el cáncer, se ha observado un porcentaje de antioxidantes que pueden cambiar y comportarse de manera maligna en el organismo. Esto cuando hay altas concentraciones de los antioxidantes, lo que conlleva a provocar cáncer.

Sarabia Cadena *et al.* (2013) revelaron que, aunque el uso de antioxidantes en moderadas dosis puede ser bueno para la salud, no existen investigaciones científicas relevantes que afirmen esta hipótesis. No obstante, la ingesta diaria de estos compuestos ha demostrado un gran beneficio contra muchas patologías, pero su consumo siempre debe medirlo y controlarlo un especialista en salud que pueda vigilar su uso, ya que como se mencionó, su implementación excesiva conlleva a la activación de la carcinogénesis. Al respecto, García Uribe, Marquéz Lázaro, y Viola Rhenals (2015) mencionan:

Los mecanismos por los cuales se desarrolla el cáncer se han estudiado durante décadas, no obstante, todavía se desconoce mucho acerca de las causas de esta patología. En el proceso de carcinogénesis ocurren daños en los componentes celulares como el ADN y mutaciones en diversas proteínas que controlan el ciclo celular replicando descontroladamente las células tumorales (p. 108).

Por otro lado, Rodríguez Graña *et al.* (2015) plantean:

También, se ha observado la activación de algunos genes tempranos que podrían participar en el control de la transcripción de factores de crecimiento necesarios para el desarrollo tumoral. Tampoco hay que olvidar que la transformación oncogénica viene condicionada por la presencia de genes mutados u oncogenes que controlan funciones celulares clave, y esto también puede influenciarse por el estado redox celular. Se han detectado niveles disminuidos de enzimas antioxidantes en diversos tipos de células tumorales, así como, alteraciones en el estado de los tioles celulares. La vitamina C y otros rastillos de los radicales tendrán efecto anticarcinógeno y será importante introducir estrategias antioxidantes para complementar tratamientos anticancerosos (p. 695).

El estudio sobre la relación del estrés oxidativo y el desarrollo de cáncer concluyó que incluso en esta época hacen falta estudios sobre el tema, además, existe un déficit actual de investigaciones que puedan aportar información más detallada y amplia, con el fin de encontrar nuevas terapias alternativas (Rodríguez *et al.*, 2015). Por otro lado, Coronado, Vega, Gutiérrez y Radilla (2015) indican:

Respecto al cáncer se señala que si los radicales libres afectan el DNA (ácido desoxirribonucleico) pueden ocurrir mutaciones que en su momento se transforman en células cancerosas. Se señala la relación del cáncer gástrico derivado de la presencia de *Helicobacter pylori*, bacteria que causa gastritis crónica y que puede conducir a lesiones precancerosas relacionadas con el estrés oxidativo (p. 208).

Según Azzi (2017):

El antioxidante *in vitro* mejor conocido es el a-tocoferol. Sin embargo, aunque algunos estudios epidemiológicos tempranos sugieren beneficios del a-tocoferol, todavía no se ha demostrado una ventaja clara de la terapia antioxidante en los estudios de intervención clínica. En particular, en cuanto a la enfermedad coronaria, los ensayos clínicos randomizados no arrojaron diferencias en las tasas globales de eventos cardiovasculares con la administración de suplementos de a-tocoferol.

Los ensayos y revisiones en humanos han encontrado que el a-tocoferol no es beneficioso en la mayoría de los cánceres. En los trastornos oculares los suplementos de a-tocoferol tomados

aisladamente o en combinación con otros antioxidantes no reducen el riesgo de desarrollar cataratas o degeneración macular relacionada con la edad (p.1).

Los estudios demostraron los resultados con base en investigaciones sobre el a-tocoferol, los cuales indican que esta causa una gran tasa de mortalidad y un ascenso de casos de cáncer de próstata si se consumen o se está en contacto con altas dosis de este antioxidante (García, 2012). Además, en un reciente estudio se observó el aumento significativo de cáncer de pulmón si el paciente se expone a otro antioxidante muy estudiado como el B-caroteno, en comparación con los que tomaban como placebo. Estos antioxidantes causan más daño que beneficio por su pérdida de propiedades al tomarlos en forma de vitaminas (Vallejo, 2017). De acuerdo con Slobodianik (2015):

Estudios previos habían vinculado el uso de suplementos con altas dosis de caroteno beta con un mayor riesgo de cáncer de pulmón en pacientes de alto riesgo, y de suplementos con altas dosis de vitamina E con una mayor posibilidad de sufrir infarto hemorrágico en el cerebro y cáncer de próstata. La presente investigación, llevada a cabo por la Universidad de Gotemburgo (Suecia), ha concluido que los suplementos con antioxidantes aceleran la progresión de pequeños tumores pulmonares en lugar de combatirla, como tradicionalmente se ha pensado. Los autores les administraron dosis de vitamina E y N- acetilcisteína a ratones de laboratorio al tiempo que mantuvieron un grupo de control, y observaron que los animales con cáncer de pulmón en su etapa inicial experimentaron un considerable crecimiento de los tumores, que se tornaron más invasivos. El cáncer mató a los ratones dos veces más rápido que los ratones que no recibieron antioxidantes. No obstante, los ratones de la muestra ya tenían lesiones cancerígenas, de modo que los resultados no se pueden extrapolar a la aparición de tumores en animales sanos (p.1).

Asimismo, Pérez López y Robaina Castellanos (2016) plantean:

Los principales factores de riesgo que sugieren predisposición hereditaria al cáncer de mama incluyen, entre otros, la edad en el momento del diagnóstico, la presencia de tumores primarios múltiples, antecedentes familiares de cáncer de mama, predisposición genética y la asociación con otros tumores como el cáncer de ovario. La mayoría de estos factores ejercen sus efectos a

través de una sobreproducción de especies reactivas del oxígeno y una depleción de los mecanismos de defensa antioxidante, desbalance que se conoce como estrés oxidativo. Para determinar el grado en que ocurre este proceso se han empleado diversos métodos para medir el efecto de los radicales libres sobre las principales biomoléculas y el sistema de defensa antioxidante endógeno (p. 8).

En este artículo de Pérez López y Robaina Castellanos (2016) estudiaron los indicadores de daño oxidativo en las membranas celulares y ADN como el daño tisular y otras enzimas metabólicas principales, las cuales son afectadas y predisponen a los cambios genéticos que conllevan al desarrollo del cáncer de mama. Cabe destacar que en este tipo de cáncer los antecedentes tanto personales como hereditarios son importantes, ya que no hay relación entre el estrés oxidativo y el cáncer de mama si no existen estos factores presentes. Pérez López y Robaina Castellanos (2016) señalan:

Los altos niveles de estrés oxidativo se han asociado con la agresividad del cáncer de mama. Varios hallazgos indican que el gen BRCA1 normalmente puede ejercer un efecto protector contra el estrés oxidativo. La sobreexpresión de BRCA1 en el cáncer de mama aumenta la expresión de varios genes implicados en las respuestas antioxidantes (p. 11).

Además, se plantea que la mutación de este gen principal BRCA1 es uno de los más importantes para incrementar el riesgo de padecer cáncer de mama, en conjunto con los mecanismos de transformación anormal en estas moléculas, se aumenta el índice de carcinogénesis. Sin embargo, como se mencionó, todavía existe una gran falta de investigaciones para enriquecer más los conocimientos y de este modo poseer mayores posibilidades de entender estas patologías (Pérez, 2016).

En el caso del cáncer de mama, se aumenta la evidencia de que el riesgo de esta enfermedad, asociada con los genotipos humanos relacionados al estrés oxidativo, puede modificarse con el consumo de frutas y vegetales. Se estudia la variación genética de diversas enzimas que participan en la protección endógena del proceso de óxido-reducción del organismo y su respuesta hacia el consumo exógeno de antioxidantes provenientes de frutas y vegetales (Coronado *et al.*, 2015, p. 208).

Por su parte, Cuellar Sáenz (2016) señala:

Se determinó el efecto de la actividad redox de la endonucleasa APE-1 a través de su inhibición, en los niveles de ROS y en la resistencia multidrogas mediada por los transportadores ABC Pgp y BCPR. Esta es una vía que tiene gran importancia ya que puede considerarse como una ruta alternativa que utilizan las células tumorales y que incrementaría aún más la MDR. Finalmente, se buscó determinar el efecto de las ROS sobre la expresión de transportadores ABC a través del uso del antioxidante N-Acetilcisteína. Estas alteraciones en los transportadores y en la activación de la vía apoptótica asociados al estrés oxidativo, estarían asociados con la resistencia multidrogas en células de cáncer de colon (p.1).

Rodríguez *et al.* (2015) mencionan que:

Un nuevo estudio realizado sobre ratones del Departamento de Fisiología del Laboratorio de envejecimiento de la Universidad de Colorado, publicado en la *Journal of Physiology*, intenta demostrar que la presencia de un antioxidante denominado MitoQ, que se dirige a las mitocondrias, puede ser capaz de revertir algunos de los efectos negativos del envejecimiento en las arterias, lo que reduce el riesgo de enfermedades del corazón. Los investigadores creen que MitoQ afecta el endotelio, una capa delgada de células que recubre los vasos sanguíneos (p.693).

A partir de lo anterior, Rodríguez *et al.* (2015) sugieren que los recursos que se han encontrado en nuevos estudios revelan el actuar de un antioxidante específico sobre la mitocondria. Como se mencionó, la mitocondria posee una gran importancia en el proceso del estrés oxidativo, ya que se considera que es el sitio dentro de la célula donde se genera la mayor cantidad de especies reactivas de oxígeno que desencadenan el estrés oxidativo, lo que provoca defectos en el metabolismo mitocondrial y enfermedades.

Lo que se buscaba en este trabajo era evidenciar la actividad de las células y el mecanismo por el cual se altera su metabolismo provocando el aumento de los mecanismos de apoptosis que se producen por el estrés oxidativo. Esto podría desencadenar un cáncer de colon, sin embargo, se

nota la ineficiencia en el tema y que estos mecanismos no podrían ser los suficientemente específicos para brindar una comprobación de esta teoría (Rodríguez *et al.*, 2015). De acuerdo con De Tursi Rispoli *et al.* (2013) el estrés oxidativo:

Se ha relacionado con múltiples enfermedades de carácter inflamatorio y/o degenerativo y a pesar de que se constata su presencia en el desarrollo de las mismas, no se dispone aún de suficiente información que esclarezca si el EO se debe considerar como una nueva entidad o condición patológica. Ello también implica que no dispongamos de unos valores de EO que nos permitan decir a partir de cuales se puede considerar patológico, si bien existen distintos grupos que a nivel multicéntrico trabajan en esta línea de investigación biomédica y, como resultado, algunos de los productos de EO ya forman parte del grupo de marcadores emergentes o potencialmente emergentes para el estudio evolutivo de enfermedades cardiovasculares (p. 672).

Este estudio basado en la obesidad y la relación con el estrés oxidativo confirma que, aunque el EO se relaciona con múltiples patologías crónicas, la afectación cardiovascular es una de las más importantes y en esto la obesidad desempeña un papel esencial. En la investigación se concluyó que un posible marcador de daño oxidativo proviene del tejido adiposo de estos pacientes estudiados como un factor intrínseco por el proceso inflamatorio que produce el mismo tejido durante su crecimiento. Esto lleva a una cascada de alteraciones bioquímicas en conjunto con los triglicéridos aumentados, lo que incrementa el metabolismo del oxígeno.

Entre estos destaca el estrés oxidativo que se produce cuando se altera el balance entre los mecanismos antioxidantes y la producción de moléculas pro-oxidantes. El EO estimula la producción de citocinas (interleucina [IL] 6, Factor de Necrosis Tumoral alpha [TNF- α], IL-8, IL-18, entre otras) que inician una respuesta inflamatoria y con esto una alteración en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas (Baez, 2011).

En los últimos años las enfermedades cardiovasculares han aumentado y, en la actualidad, son la principal causa de muerte en el mundo, entre sus múltiples factores de riesgo se encuentra el estrés oxidativo. Existen causas atribuibles a los radicales libres, los cuales están involucrados a ciertos procesos fisiopatológicos y bioquímicos de estos (Rodríguez, 2016). Según Rodríguez *et al.* (2015):

La experiencia clínica y los estudios prospectivos constituyen una herramienta de gran utilidad,

lo cual ha permitido establecer una asociación entre el EO y las ECV, se plantea que este es un evento precoz en el desarrollo de la disfunción endotelial y de la subsecuente ECV. La cardiopatía isquémica (CI) y el infarto agudo de miocardio (IMA), así como, el fenómeno de isquemia-reperfusión (I/R), constituyen procesos en cuya fisiopatología están presentes los RL (p. 694).

Respecto a la relación que el estudio menciona, se puede explicar por qué el oxígeno que es vital para el cuerpo humano, incluyendo el corazón, desempeña un trabajo importante como aceptor final de electrones durante la respiración celular, pero también es el punto de inicio para el daño celular conocido como estrés oxidativo, provocando como consecuencia la disfunción endotelial y el fenómeno de isquemia-reperfusión. Sin embargo, es necesario proseguir con los estudios en este campo con el propósito de lograr un tratamiento oportuno para estas enfermedades (Rodríguez *et al.*, 2015). Asimismo, Sánchez Valle y Méndez Sánchez (2013) mencionan:

La participación del estrés oxidativo se da a través de la exposición a xenobióticos y condiciones fisiopatológicas que afectan al sistema cardiocirculatorio, como el consumo de tabaco, hipercolesterolemia, diabetes e hipertensión arterial. La evidencia muestra una actividad antioxidante reducida y un incremento en la concentración de productos de peroxidación lipídica en las células endoteliales de pacientes con hipertensión confirmando la presencia de ERO y establecimiento de EO en esta enfermedad (p. 165).

El tabaco es un factor de riesgo para numerosas enfermedades, ya sea por las sustancias que lo conforman o, en este caso, por la elevación de radicales libres que produce. No solo puede aumentar las posibilidades de padecer cáncer, sino también enfermedades cardiovasculares, respiratorias, HTA, aneurismas, entre otros. La nicotina provoca un aumento en los niveles de radicales libres o especies de oxígeno reactivo que causa estrés oxidativo, daña las membranas celulares y causa daño tisular. Ejemplos de ROS incluyen óxido nítrico (NO) y peróxido (H₂O₂). La nicotina también activa el factor de transcripción nuclear kappaB (NF-kappaB) que está involucrado en diversos procesos biológicos, incluyendo inflamación y muerte celular. (Rodríguez *et al.*, 2015).

Además de los ejemplos mencionados en el artículo, también se encuentra el alquitrán y óxidos de nitrógenos como las nitrosaminas que producen un daño tisular al atacar los tejidos y destruir

las sustancias protectoras presentes en estos, produciendo proteínas carcinógenas. Por lo tanto, se ha planteado la implicación de los radicales libres en el desarrollo tumoral (Rodríguez *et al.*, 2015).

Antecedentes nacionales

De acuerdo con Carvajal (2019):

El término ROS se refiere a un grupo de moléculas conteniendo oxígeno con diferente reactividad química. Se les considera como metabolitos del oxígeno parcialmente reducidos que poseen una fuerte capacidad oxidante, aunque dicha capacidad varía entre las diferentes especies. Del mismo modo, el término RNS se refiere a un grupo de moléculas conteniendo nitrógeno con diferente reactividad química (p. 93).

Además, Carvajal (2019) menciona:

Las diferentes especies reactivas pueden originar un estado conocido como estrés oxidativo, aunque normalmente cuando se habla de este estado se refiere básicamente a los ROS. El estrés oxidativo es definido convencionalmente como un desbalance entre la generación de especies reactivas y la defensa antioxidante, encargada de la remoción de dichas especies (p.96).

Estrés oxidativo en el embarazo

Mora, Zeledón y Vargas (2019) mencionan que:

El embarazo es un estado de estrés oxidativo, se cree que es debido al incremento por parte de la placenta en cuanto a la actividad mitocondrial y producción de especies reactivas de oxígeno. La producción de especies reactivas de oxígeno se da con el fin de producir señales de transducción o combatir patógenos.

Durante estadíos tempranos del embarazo, el ambiente intrauterino (feto y placenta) se considera hipóxico. La placenta depende de nutrición histotrófica (succión de nutrientes desde el medio exterior), por lo que recibe el oxígeno de la circulación materna, el cual presenta un gradiente de concentración entre la madre y el feto.

A finales del primer trimestre, la tensión de oxígeno comienza a aumentar, por lo que las especies reactivas de oxígeno también se elevan. Este momento se relaciona con un incremento

en la producción de ARN mensajero de enzimas antioxidantes para generar un balance. El cambio en la tensión de oxígeno que se menciona, es importante para la implantación embrionaria y la angiogénesis placentaria, que más adelante determina el crecimiento fetal (p. 3).

En la patogenia de varias afecciones propias de la gestación se exponen las evidencias de la participación del estrés oxidativo. Como mencionan Mora, Zeledón y Vargas (2019):

El desarrollo de estrés oxidativo depende de qué tan severo sea el cambio tensional de oxígeno y de la efectividad de los antioxidantes placentarios. Por lo que se puede concluir que juega un papel fisiológico o patológico según sean las condiciones. El estrés oxidativo se ha relacionado con alteraciones reproductivas y del embarazo como infertilidad o subfertilidad, aborto, preeclampsia, diabetes gestacional o ruptura prematura de membranas (p.89).

Terapia de reemplazo hormonal sobre el perfil oxidativo

Escalante (2011) explica que en los últimos años se ha comprobado que la mujer postmenopáusica presenta niveles más elevados de EO y menos actividad de su sistema de protección antioxidante. El objetivo de su estudio era evaluar marcadores de oxidación como de antioxidación en la mujer postmenopáusica y determinar el efecto que tiene sobre estos en la terapia de reemplazo hormonal. El estudio incluyó 62 mujeres postmenopáusicas, quienes se dividieron en tres grupos, el primero eran 18 mujeres sin terapia hormonal, el segundo eran 20 mujeres con terapia de reemplazo estrogénico y el tercero eran 22 mujeres con terapia de reemplazo hormonal combinada.

Los resultados mostraron que el marcador oxidativo 8OH-2dg era significativamente menor en las mujeres que recibían terapia de reemplazo hormonal combinada comparada con los de quienes no la recibían. El segundo marcador oxidativo que es la oxidación lipídica fue estadísticamente menor en el grupo de mujeres que recibieron terapia de reemplazo estrogénica. No hubo diferencias estadísticas en las mediciones de Catalasa ni de Carbonilo Proteico. Además, no hubo diferencias significativas en la reducción de la actividad del 2,2-diphenyl-1-picrilhidrazilo (DPPH) (Escalante, 2011).

Los resultados de Escalante (2011) demostraron que la terapia de reemplazo hormonal disminuye el daño oxidativo en el ADN y los lípidos de mujeres postmenopáusicas. De igual manera, se necesitan más estudios sobre este tema, ya que son pocos los autores que han estudiado el efecto que tiene la terapia de reemplazo hormonal en las mujeres postmenopáusicas. Estos son los únicos artículos nacionales que cumplían con los criterios de inclusión.

Proyección

La relevancia del trabajo radica en permitir concientizar a la población en general y a los profesionales de salud sobre la importancia del estrés oxidativo, para que se logren llevar a cabo investigaciones que proporcionen información más actualizada que permita prevenir el aumento en el índice de cáncer. En este estudio se pretende explicar cómo el estrés oxidativo provoca carcinogénesis humana y su afectación en el organismo. Además, se desea mencionar la gran importancia de este proceso bioquímico y cómo influye en la mayoría de los padecimientos o enfermedades. Se incluyen los procesos fisiopatológicos que se llevan a cabo para el desarrollo de patologías relacionadas estrechamente con estrés oxidativo, así como los factores de riesgo más importantes, tanto externos como internos, que modifican el equilibrio celular y que desencadenan en alteraciones en la fisiología normal del organismo humano.

Este estudio no incluye información específica sobre algún tipo de cáncer, ya que las fuentes de información estudiadas y clasificadas no otorgan estos datos para determinar, de manera exacta, la incidencia de los cánceres. Por lo tanto, se investigará sobre el tema en general, con base en los datos más actualizados, no se investigará acerca de su tratamiento ni se hablará sobre un tipo específico de cáncer.

El tema ofrece mucha información, pero se presenta la complicación de que se encuentran poca base de datos actualizados que sean de los últimos cinco años, por lo tanto, se tuvo que utilizar artículos que no tuvieran más de diez años. Por consiguiente, se desea brindar la información de mayor relevancia tanto al personal médico como a la población en general, sobre el gran impacto que este tema posee en el bienestar y salud, además de esto resaltar su importancia por su potencial riesgo en el desarrollo de cáncer.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

De acuerdo con Coronado *et al.* (2015):

El estrés oxidativo es un término asociado a las células y a la acción de un radical libre que le afecta, así en condiciones normales se da un equilibrio entre la producción de radicales libres u otras especies reactivas con los mecanismos antioxidantes (exógeno y endógeno). Este equilibrio permite que la toxicidad por oxidación sea menor y con menos daño celular. Cuando se rompe el equilibrio, esto se podrá asociar con un déficit en el sistema antioxidante o por la proliferación descontrolada de los radicales libres (p. 206).

Por otro lado, Carvajal (2019) expresa:

Existe un nivel óptimo de especies reactivas de oxígeno y especies reactivas de nitrógeno (ROS/RNS) dentro del organismo, pues dichas especies llevan a cabo diversas funciones necesarias para la célula. Para mantener un balance adecuado de las especies reactivas hay un equilibrio entre los sistemas formadores de dichas especies y los sistemas protectores o destructores de las mismas. Los ROS/RNS llevan a cabo muchas de sus funciones modificando reversiblemente proteínas de diversa índole, especialmente en el grupo sulfhidrilo del aminoácido cisteína. El estado de estrés oxidativo sobreviene cuando el nivel de ROS/RNS se incrementa por encima del nivel idóneo. En el EO hay una modificación nociva de las moléculas biológicas: proteínas, ADN y lípidos de membrana (p. 98).

Una extensa investigación durante las últimas dos décadas ha revelado el mecanismo por el cual el estrés oxidativo continuo puede conducir a una inflamación crónica que, a la vez, podría mediar en la mayoría de las enfermedades crónicas como el cáncer, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, neurológicas y pulmonares. El estrés oxidativo puede activar una variedad de factores de transcripción que incluyen NF- κ B, AP-1, p. 53, HIF-1 α , PPAR- γ , β -catenina/Wnt y Nrf2. La activación de estos factores de transcripción puede conducir a la expresión de más de 500 genes diferentes, incluidos los de crecimiento, citocinas inflamatorias, quimiocinas, moléculas reguladoras del ciclo celular y moléculas antiinflamatorias (Nogueira, 2013).

La mayoría de las ROS se generan en las células por la cadena respiratoria mitocondrial. Durante

las reacciones metabólicas endógenas las células aeróbicas producen ROS como el anión superóxido (O_2^-), peróxido de hidrógeno (H_2O_2), ($OH \bullet$) y peróxidos orgánicos radicales hidroxilo como productos normales de la reducción biológica de oxígeno molecular. La transferencia de electrones al oxígeno molecular se produce a nivel de la cadena respiratoria y las cadenas de transporte de electrones se encuentran en las membranas de las mitocondrias (Reuter *et al.*, 2010).

Además, mencionan que, en condiciones hipóxicas, la cadena respiratoria mitocondrial también produce óxido nítrico (NO) que puede generar otras especies reactivas de nitrógeno (RNS). RNS puede generar otras especies reactivas, por ejemplo, aldehídos-malondialdehído reactivos (MDA) y 4-hidroxinenal (4-HNE), induciendo una peroxidación lipídica excesiva. Las proteínas y los lípidos también son objetivos importantes para el ataque oxidativo y la modificación de estas moléculas puede aumentar el riesgo de mutagénesis (Reuter *et al.*, 2010).

En general, las observaciones en la actualidad sugieren que el estrés oxidativo, la inflamación crónica y el cáncer están estrechamente relacionados, por lo tanto, este tema se revisará en el presente trabajo.

Definiciones y conceptos sobre el estrés oxidativo

Bioquímica.

Según Macías *et al.* (2018):

La Bioquímica constituye una disciplina que junto con la Química Orgánica permiten o facilitan sentar las bases para la comprensión de los fenómenos que ocurren en los microorganismos y su papel en los procesos bioquímicos. La Bioquímica es una de las disciplinas que mayor desarrollo ha alcanzado durante el siglo XX. La labor de los bioquímicos en técnicas tan importantes como la nutrición, el control de enfermedades y la protección de cosechas ha proporcionado aportes importantes en la tarea de alimentar a la población mundial. Además, el elevado desarrollo científico alcanzado por la bioquímica en los últimos años ha contribuido a aumentar los conocimientos acerca de las bases químicas de la vida.

El prefijo bio procede de *bios*, término griego que significa *vida*. Su objetivo principal es el conocimiento de la estructura y comportamiento de las moléculas biológicas, que son compuestos de carbono que forman las diversas partes de la célula y llevan a cabo las reacciones

químicas que le permiten crecer, alimentarse, reproducirse, y usar y almacenar energía.

La tarea más específica de la bioquímica consiste en investigar las transformaciones que ocurren en las sustancias, desde el momento de su entrada en el organismo hasta su devolución al exterior como productos finales innecesarios. Por otra parte, la bioquímica dinámica es el conjunto de todas estas transformaciones, de complicadas cadenas de reacciones de síntesis y de degradación que conforman el metabolismo, que representa el objeto de estudio más importante de la bioquímica.

Fue Leeuwenhoek (1674) quien con sus investigaciones reconoció la existencia de células aisladas, así como cierto nivel de organización de estas, especialmente el núcleo de ciertos eritrocitos. Sin embargo, estas investigaciones permanecieron estacionarias por más de 100 años hasta que Schwann (1839) y Schleiden (1838) plantearon la teoría celular, la cual representa la importante generalización de que todos los seres vivos están compuestos por células y productos celulares (pp. 9-11).

Por otro lado, Megías, Molist y Pombal (2017) indican:

Las células pueden aparecer aisladas o agrupadas formando organismos pluricelulares. En ambos casos la célula es la estructura más simple a la que consideramos viva. Hoy se reconocen tres linajes celulares presentes en la Tierra: las arqueas y las bacterias, que son procariotas unicelulares, y las células eucariotas, que pueden ser unicelulares o formar organismos pluricelulares.

En bioquímica se considera oxidación a todo proceso en el que ocurre pérdida de electrones, captación de oxígeno o una cesión de hidrógeno y reducción a aquel otro, en el cual se captan electrones o se pierden oxígenos. Todo proceso de oxidación va siempre acompañado de otro de reducción. En la naturaleza casi todo es oxidado por el oxígeno (pp. 4-6).

En el proceso bioquímico del estrés oxidativo, la producción de radicales se encuentra directamente afectada por el oxígeno, este elemento químico se utiliza en varias reacciones dentro del cuerpo, ya sea para producir energía, descomponer el azúcar, entre otros. Los radicales libres son:

Moléculas capaces de existir de forma independiente conteniendo en su última orbita uno o más

electrones desapareados, los cuales le otorgan a estas un carácter paramagnético que las torna muy inestables y altamente reactivas con capacidad para combinarse inespecíficamente, con las diferentes moléculas que integran la estructura celular y los derivados de estas, y con la capacidad de atacar cualquier tipo de biomolécula. (Corrales y Muñoz, 2012, p.214)

De acuerdo con Ruiz Larrea (2018):

Son componentes fundamentales en procesos fisiológicos, en la inmunología y en la neurociencia. Así, entre otras funciones, actúan como vasodilatadores, bactericidas, potencian la función neuronal y tienen un papel clave en la ovulación, capacitación espermática y fertilización (2, 3). Sin embargo, en concentraciones elevadas los radicales libres son dañinos y están implicados en numerosos procesos patológicos, como la arteriosclerosis, el cáncer, la toxicidad por fármacos o la infertilidad. Dada su gran reactividad, las especies reactivas de oxígeno (ERO) reaccionan con las moléculas más próximas, dejando huellas de su ataque (p.1).

Por su parte, Corrales y Muñoz (2012) señalan:

En su estado natural, el oxígeno es un birradical, lo que indica que posee dos electrones desapareados en los orbitales p antiligantes, con el mismo número cuántico de espín, que evita que reaccione como un radical libre y le confiere la característica de ser un elemento altamente oxidante. Es decir, que le permite aceptar electrones de otras moléculas (p. 214).

Espinoza *et al.* (2014) mencionan:

El oxígeno ayuda a aprovechar la energía de los nutrientes, sin embargo, también produce ERO, que, en exceso, reacciona con las moléculas del organismo y las destruye. Esto provoca envejecimiento y, eventualmente, la muerte. Las diferentes especies biológicas han evolucionado para regular la formación de las ERO. La alimentación y el estilo de vida ejercen una fuerte influencia sobre la capacidad del organismo para lidiar con las ERO (p. 57).

Corrales y Muñoz (2012) aportan lo siguiente:

Así mismo, en los procesos de transferencia de electrones o de absorción de energía se pueden generar las especies reactivas de oxígeno que involucran tanto a los radicales libres de oxígeno como a las moléculas no radicales derivadas de este mismo elemento, que, aunque no son radicales libres poseen la capacidad de generar RL. Cuando el oxígeno oxida un compuesto este se reducirá gracias a la ganancia de electrones (un electrón por vez), es decir, al adicionar un electrón al oxígeno cuando este se encuentra en estado fundamental se forma el anión superóxido (O_2^-), si se añade otro electrón como producto se obtendrá el anión peróxido, el cual no es un radical libre ya que no posee electrones desapareados (p. 214).

Lo que se puede aseverar es que:

Los radicales libres son formados a través de diferentes procesos metabólicos aeróbicos esenciales del organismo, razón por la cual son considerados especies químicas naturales, ya que de modo continuo son generadas por los seres vivos y participan en varios procesos fisiológicos del organismo (Corrales y Muñoz, 2012, p.217).

Por ejemplo, Corrales y Muñoz (2012) mencionan las siguientes: “producción de energía, regulación del crecimiento celular, síntesis de sustancias biológicas (colágeno y prostaglandinas), defensa de tipo inmune (fagocitosis), señalización intracelular y favorecimiento en la quimiotaxis” (p.217).

Al analizar los párrafos anteriores, los RL toman electrones presentes en las células, lo que provoca la mencionada reacción en cadena de electrones que tiene lugar en el interior del cuerpo humano y como consecuencia aparecen daños en las células que pueden derivar en enfermedades. Además, los seres “humanos utilizan el oxígeno para convertir la energía química contenida en los alimentos en compuestos intermediarios en donde es almacenada, para así utilizarla en prácticamente todos los procesos metabólicos y fisiológicos que mantienen la vida” (Mendieta Serrano y Salas Vidal, 2016, p.2).

Fisiopatología.

Desde la Edad Media, los médicos sabios y otras personas preocupadas por los enfermos y sus cuidados se han dado cuenta de que la mayoría de las enfermedades humanas se pueden

comprender en un sentido real como una fisiología alterada (fisiopatología). Algo (por ejemplo, una mutación en un gen [variante patogénica] o la invasión de un organismo bacteriano) desencadena una enfermedad y el cuerpo reacciona con respuestas moleculares, celulares y sistémicas que son los síntomas y los signos de la enfermedad. Por lo tanto, con el conocimiento adecuado de la estructura y función normal del cuerpo y las formas en que pueden alterarse, surge la capacidad de entender la enfermedad y de diseñar un tratamiento racional y efectivo.

Además, la relación entre fisiopatología y enfermedad es una calle de doble sentido. Las enfermedades pueden considerarse *experimentos de la naturaleza* y pueden revelar mecanismos fisiológicos desconocidos o no apreciados previamente. La investigación de estos mecanismos fisiológicos en individuos normales hace que avance el conocimiento biomédico fundamental. Por ende, es importante que las personas estudiantes entiendan las estructuras y funciones normales y cómo pueden alterarse, para que puedan aplicar este conocimiento a las enfermedades.

Los radicales libres se producen de manera normal en el cuerpo como consecuencia de reacciones fisiológicas como la reacción de Herber-Weiss o la de Fenton que según Fina (citada en Corrales y Muños, 2012) “las reacciones más importantes son probablemente la reacción de Fenton y la reacción de Haber-Weiss, en el que se producen radicales hidroxilos de la reducción del hierro y peróxido de hidrógeno” (p. 1). Estas reacciones pueden ocurrir en las células vivas y como consecuencia una posible fuente de estrés oxidativo.

La cadena de electrones respiratoria es la principal fuente de RL y esto se debe a la producción de adenosín trifosfato (ATP), sin embargo, se pueden encontrar otras reacciones de oxidación-reducción localizadas en distintos compartimentos intracelulares que son catalizadas por las enzimas: la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) reductasa, la xantino-oxidasa, el citocromo C-reductasa y otras deshidrogenasas que también generan radicales del oxígeno (Corrales y Muñoz, 2012).

Las principales especies de radicales del oxígeno que se generan son el superóxido ($O_2^{\bullet-}$); el radical hidroxilo (OH^{\bullet}) y el radical peróxido ($O_2 =$) que normalmente existe como prorradi- cal peróxido de hidrógeno ($H_2 O_2$) que proviene del $O_2^{\bullet-}$ y tiene la capacidad de formar radicales de oxígeno cuando las condiciones le son favorables. Se ha demostrado que el $O_2^{\bullet-}$ y el H_2O_2 son tóxicos para las células, siendo el radical más reactivo y potencialmente más dañino el radical OH^{\bullet} que puede generarse espontáneamente por dos reacciones catalizadas por un metal

de transición en una reacción llamada de tipo Fenton o a partir del H₂O₂ y del O₂ •– en una reacción llamada de tipo Haber-Weiss (Gutiérrez *et al.*, 2014, p. 449).

Gutiérrez *et al.* (2014) afirma que estos radicales, a la vez, atacan la integridad de la mitocondria, lo que induce progresivamente el daño a la célula, provocando una mutación en el ADN o cualquier otra alteración en los procesos biológicos de la célula. De igual forma, Corrales y Muñoz (2012):

Por otra parte, los radicales libres son formados a través de diferentes procesos metabólicos aeróbicos esenciales del organismo, razón por la cual son considerados especies químicas naturales, ya que de modo continuo son generadas por los seres vivos y participan en varios procesos fisiológicos del organismo como: producción de energía, regulación del crecimiento celular, síntesis de sustancias biológicas (colágeno y prostaglandinas), defensa de tipo inmune (fagocitosis), señalización intracelular y favorecimiento en la quimiotaxis (p. 217).

Oncología

De acuerdo con Rodríguez (2016) al haber un exceso de producción de RL, ROS y nitrógeno, trae como consecuencia la creación de EO, que como consecuencia generan daños a tejidos y células por su característica de poder reaccionar a varias biomoléculas creando daños permanentes en el ADN, todo este proceso está asociado con la carcinogénesis.

Además, Sarabia Cadena *et al.* (2013):

Muchos agentes quimioterapéuticos generan altos niveles de estrés oxidativo con la finalidad de provocar la muerte de células cancerígenas, pero la presencia de AO puede inactivar a las ERO y ejercer un efecto promotor de cáncer. Actualmente, existe controversia sobre el papel que juegan los AO en personas con cáncer, por lo que resulta necesario profundizar en el tema (p. 1).

El cáncer también es factor desencadenante del estrés oxidativo, al modificar el sistema de antioxidantes durante el progreso de la enfermedad, esto crea más daño y, por ende, más agresividad de la enfermedad. Según Viñas, Puig y Porta (2012) “las alteraciones metabólicas de las células neoplásicas, la infiltración tumoral por células inflamatorias, la malnutrición y los

tratamientos oncológicos específicos contribuyen a elevar los niveles de estrés oxidativo en los pacientes con cáncer” (p.171).

Estrés oxidativo.

Según García *et al.* (2015):

Es un desbalance entre la producción de radicales libres y metabolitos reactivos, también denominados especies reactivas, y su eliminación por mecanismos protectores conocidos como antioxidantes. Las especies reactivas de oxígeno (ERO) son metabolitos derivados del oxígeno, caracterizados por estar parcialmente reducidos, lo que le da gran avidez para aceptar electrones de otras moléculas, pudiendo afectar la estructura o función de las macromoléculas celulares, interfiriendo así con el funcionamiento celular (p. 110).

Asimismo, Díaz (2013) menciona:

El estrés oxidativo es provocado por radicales libres, los que son una molécula o un fragmento de una molécula que contiene uno o más electrones desapareados en un orbital externo, dándole una configuración espacial que genera una alta inestabilidad, dándole un carácter altamente reactivo con enorme capacidad para combinarse con otras moléculas del organismo robando sus electrones para lograr su estabilidad (p. 45).

Por último, Sánchez Valle y Méndez Sánchez (2013) señalan:

El organismo normal responde al estrés oxidativo con un aumento en la defensa antioxidante endógena. Este es precisamente el beneficio del ejercicio moderado. Sin embargo, si el estrés oxidativo es severo o muy prolongado, la defensa antioxidante se agota y pueden afectarse los mecanismos que el organismo normal desarrolla para contrarrestar el estrés oxidativo (p. 96).

Radical libre.

Villanueva, Sevilla, y Kross (2013) plantean al respecto:

Los organismos aeróbicos producen radicales libres cada vez que utilizan el oxígeno, elemento

fundamental en sus procesos metabólicos. Un radical libre es un elemento o un compuesto que tiene un electrón desapareado. Este electrón hace que la molécula reaccione ávidamente con otras moléculas tratando de extraer un electrón para estabilizarse.

El ser humano, igual que otros organismos aeróbicos, produce continuamente radicales libres. La reactividad de dichos radicales es controlada por sustancias antioxidantes producidas en el propio organismo o adquiridas por la dieta. El organismo tiende siempre al equilibrio entre sustancias con efectos opuestos, y lo mismo pasa entre antioxidantes y radicales libres.

Dependiendo de la duración, el estrés oxidativo puede ser agudo (hasta 15 días) o crónico (más de 15 días). El estrés oxidativo agudo se produce, por ejemplo, inmediatamente después de una comida abundante y rica en grasas o poco después de hacer ejercicio. Un ejemplo de estrés oxidativo crónico es el producido en pacientes diabéticos que permanecen con hiperglucemia durante periodos prolongados (p.93).

Según Sánchez Valle y Méndez Sánchez (2013):

El organismo normal responde al estrés oxidativo con aumento en la defensa antioxidante endógena. Este es precisamente el beneficio del ejercicio moderado. Sin embargo, si el estrés oxidativo es severo o muy prolongado, la defensa antioxidante se agota y pueden afectarse los mecanismos que el organismo normal desarrolla para contrarrestar el estrés oxidativo (p. 96).

En estas condiciones los radicales libres atacan estructuras celulares como los lípidos, las proteínas o el ácido desoxirribonucleico (ADN) y según la duración e intensidad del daño, los efectos pueden ser irreversibles. “El estrés oxidativo crónico se ha relacionado con el desarrollo de las complicaciones cardiovasculares tardías de la diabetes, la hipertensión y la aterosclerosis. Tales complicaciones incluyen la enfermedad coronaria, la insuficiencia renal y la isquemia cerebral” (Sánchez Valle y Méndez Sánchez, 2013, p. 96). Asimismo, Llacuna (2011) señala:

Los radicales libres son moléculas *desequilibras*, con átomos que tienen un electrón en capacidad de aparearse, por lo que son muy reactivos. Estos radicales recorren nuestro organismo intentando captar un electrón de las moléculas estables, con el fin de lograr su estabilidad electroquímica y con potenciales reacciones en cadenas destructoras de nuestras células. Los radicales libres son átomos con un electrón célibe en su órbita externa, lo que les

imprime una marcada inestabilidad y una gran reactividad que los hace muy tóxicos y muy oxidantes capaces de dañar de manera indiscriminada estructuras biológicas de las células por reacción en cadena de peroxidación (p. 4).

Llacuna (2011) añade que:

Cuando los sistemas enzimáticos defensivos son desbordados por una mayor producción de radicales libres determinada por factores externos, se va a generar especialmente OH, contra el cual no existe ningún mecanismo natural o enzimático de defensa, además de poseer una muy alta actividad oxidativa (p. 5).

Carcinogénesis.

Según Ruiz Larrea (2018):

La capacidad de un agente de producir una neoplasia se denomina carcinogénesis. En el proceso de transformación progresiva de las células normales en células malignas se produce la adquisición de autonomía por las mismas, lo que es un reflejo de una regulación y expresión anormal de su carga genética. Como consecuencia final se induce una neoplasia (p. 5).

Además, García *et al.* (2015) exponen:

El daño en el ADN causado por las EROs juega un papel importante en el desarrollo de la carcinogénesis; sin embargo, también está asociado con procesos de envejecimiento del organismo, por lo cual se han estudiado los efectos del estrés oxidativo sobre oncogenes, genes supresores tumorales y proliferación celular. La carcinogénesis es un proceso dividido principalmente en tres fases: iniciación, promoción y progresión (p. 111).

Por su parte, Corrales y Muñoz (2012) mencionan:

En relación con las mutaciones, estas pueden producirse en el próximo ciclo de replicación del ADN, por fallos en los mecanismos de reparación del daño oxidativo, encargados del mantenimiento de la integridad de esta molécula. Si las mutaciones ocurren en genes críticos en

el desarrollo del cáncer en células germinales, pueden dar lugar a un incremento del riesgo de cáncer en la descendencia. Por otra parte, si las mutaciones afectan estos genes críticos en células somáticas pueden originar el cáncer. Los genes críticos para el cáncer son fundamentalmente aquellos que regulan la expresión o codifican a proto-oncogenes y genes supresores del tumor (p. 214).

Por otro lado, Ruiz Larrea (2018) señala:

La característica definida del EO es la presencia de especies reactivas y las células cancerosas, típicamente generan más ERO que las células normales. Tanto la señalización oncogénica y la regulación disminuida de la función mitocondrial en los tumores pueden contribuir a la generación de EROs, las cuales son altamente reactivas y probablemente contribuyen a los elevados niveles de daño endógeno al ADN, observado en las células cancerosas. Además, las ERO son importantes mediadores de la señalización y su presencia puede contribuir a la transformación (p. 5).

Asimismo, García (2012) indica:

Las evidencias de participación del estrés oxidativo en la carcinogénesis y su desactivación por los antioxidantes, han impulsado estudios bajo la hipótesis de que diferentes antioxidantes pueden ser administrados como suplementos para la prevención de diversos tipos de cáncer. Gran cantidad de estudios han sido publicados en este campo. Dentro de los antioxidantes evaluados se encuentran las vitaminas antioxidantes A, E y C, la coenzima Q10, los flavonoides, carotenos y carotenoides (p. 191).

A continuación, se discuten los resultados más relevantes de algunas de las revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados.

Rivera (2017) plantea que:

En la especie humana existen unos genes reprimidos (debido a que se van silenciando a lo largo de la embriogénesis y organogénesis) por defectos genéticos o epigenéticos. Esos genes reprimidos pueden ser activados nuevamente y la célula volver a su estado totipotencial. La

desrepresión es uno de los mecanismos biológicos que pueden cumplirse en una célula cancerosa, y esa célula puede volverse indiferenciada, independiente de todos los mecanismos regulatorios. Estos hechos explican cómo, cuando se produce el cáncer, algunos antígenos que solo son expresados con células primitivas pueden volver a expresarse y sirven como marcadores tumorales (p. 6).

Epidemiología.

Según datos y cifras de la organización mundial de la salud (OMS) recaudados para el 12 de septiembre del 2018, se menciona la siguiente información:

- El cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo; en 2015, ocasionó 8,8 millones de defunciones. Casi una de cada seis defunciones en el mundo se debe a esta enfermedad.
- Cerca del 70% de las muertes por cáncer se registran en países de ingresos medios y bajos.
- Alrededor de un tercio de las muertes por cáncer se debe a los cinco principales factores de riesgo conductuales y dietéticos: índice de masa corporal elevado, ingesta reducida de frutas y verduras, falta de actividad física, consumo de tabaco y consumo de alcohol.
- El tabaquismo es el principal factor de riesgo y ocasiona aproximadamente el 22% de las muertes por cáncer.
- Las infecciones oncogénicas, entre ellas las causadas por virus de las hepatitis o por papilomavirus humanos, ocasionan el 25% de los casos de cáncer en los países de ingresos medios y bajos.
- La detección de cáncer en una fase avanzada y la falta de diagnóstico y tratamiento son problemas frecuentes. En 2017, solo el 26% de los países de ingresos bajos informaron de que la sanidad pública contaba con servicios de patología para atender a la población en general. Más del 90% de los países de ingresos altos ofrecen tratamiento a los enfermos oncológicos, mientras que en los países de ingresos bajos este porcentaje es inferior al 30%.
- El impacto económico del cáncer es sustancial y va en aumento. Según las estimaciones, el costo total atribuible a la enfermedad en 2010 ascendió a US\$ 1,16 billones.
- Solo uno de cada cinco países de ingresos medianos o bajos dispone de los datos necesarios para impulsar políticas de lucha contra la enfermedad

Además de esto, la OMS (2018) resalta cuales son los cánceres con mayor mortalidad.

El cáncer es la principal causa de muerte en todo el mundo. En 2015 se atribuyeron a esta enfermedad 8,8 millones de defunciones. Los cinco tipos de cáncer que causan un mayor número de fallecimientos son los siguientes:

- Pulmonar (1,69 millones de defunciones).
- Hepático (788 000 defunciones).
- Colorrectal (774 000 defunciones).
- Gástrico (754 000 defunciones).
- Mamario (571 000 defunciones)

Factores de riesgo.

Según Castillo y Salazar (2018):

La alteración del homeostasis bioquímica producida por estresores psicológicos, fisiológicos o ambientales conduce al desarrollo de enfermedades. Un estresor es cualquier estímulo percibido por el cuerpo y que altera la homeostasis metabólica hasta llegar a producir un cambio que pudiese ser negativo o positivo para el organismo (p. 56).

Además, de acuerdo con Castillo y Salazar (2018), se encuentran diferentes factores de riesgo para el desarrollo o aumento en el estrés oxidativo del cuerpo humano, lo que provoca múltiples patologías. Estas modifican las estructuras fisiológicas de este proceso (estrés oxidativo) y producen alteración en el ADN, lo cual lleva a la carcinogénesis. A continuación, se mencionan los factores extrínsecos e intrínsecos más frecuentes que afectan el estrés oxidativo:

“Se ha evidenciado que la radioterapia y quimioterapia han demostrado incrementar los niveles de estrés oxidativo y afectar negativamente la calidad de vida del paciente” (García *et al.*, 2015, p. 113).

Además, la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (2017) sugiere que:

Quizá el mejor exponente de este *daño oxidativo* sean los procesos inflamatorios y, especialmente, los procesos inflamatorios crónicos, donde se establecen sistemas de daño

oxidativo, que producen mecanismos de retroalimentación positiva (círculos viciosos) muy lesivos para los tejidos y donde los mecanismos de *defensa antioxidante* se encuentran claramente sobrepasados.

Uno de los grupos de enfermedades donde estos mecanismos de proceso inflamatorio crónico son especialmente graves, incluso mortales en ocasiones, es en las enfermedades autoinmunes, donde pese a que el origen es de causa posiblemente multigénica e incluso epigenética, al final el ejecutor final es en la mayoría de los casos un proceso inflamatorio donde el daño oxidativo juega un papel clave (p. 8).

Los procesos inflamatorios desencadenan múltiples afectaciones a nivel oxidativo, más así la inflamación crónica conlleva a un mayor riesgo de proceso patológico por la respuesta del organismo ante defensa y control equitativo que busca un equilibrio fisiológico. Esto se agrava más en pacientes con comorbilidades de fondo relacionadas con procesos fisiopatológicos (Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular, 2017).

Otro ejemplo bien estudiado del daño oxidativo son los procesos neoplásicos mediados por las lesiones del ADN de base oxidativa. Como, por ejemplo, las radiaciones ionizantes. Evidentemente, un buen mecanismo de reparación del ADN, la existencia de la adecuada inducción de las enzimas de reparación del ADN, como OGG1, Rad 51, entre otras, pueden hacer que el daño oxidativo pueda ser completamente revertido. De la misma forma, enfermedades y defectos en los sistemas de reparación del ADN (habituales en muchas enfermedades raras), son en última instancia terreno abonado para el daño oxidativo del ADN (Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular, 2017, p. 8).

Por último, Castillo y Salazar (2018) mencionan:

El estrés es considerado una de las etiologías básicas de la enfermedad, son muchas las situaciones que conducen a un ambiente de estrés dentro de estas destacan: el frío, el calor, la hipoxia, el ejercicio físico o la malnutrición. Algunas de estas condiciones ambientales señaladas pueden ser las responsables del estrés agudo, que fácilmente puede ser identificado, pero también en el caso de la malnutrición (p. 57).

Fuentes exógenas

- Radiaciones ionizantes.
- Rayos UV.
- Contaminación ambiental.
- Humo del cigarro.
- Alcohol.
- Hábitos alimenticios.
- Ejercicio en exceso.
- Insomnio.
- Estrés psicológico.
- Ocupación: lugares estresantes o en contacto con agentes oxidantes.

Fuentes endógenas de radicales libres

- Cadena respiratoria.
- Fagocitosis.
- Sistema citocromo P-450.
- Síntesis de prostaglandinas.
- Reacciones no enzimáticas de oxígeno.

Diagnóstico.

La medición del estrés oxidativo es un proceso muy complejo y según la prueba que se realice puede ser costoso e inespecífico, a pesar de estas limitaciones, en los últimos años se ha aumentado su uso e importancia para el diagnóstico de ciertas enfermedades. Los métodos diagnósticos son directos o indirectos.

Método directo

Recientemente se desarrolló un equipo fotométrico con reactivos incluidos para determinar los niveles de los radicales libres de oxígeno (RLO) en la sangre. La prueba se basa en el hecho de que los metales de transición, una vez liberados de su forma quelante, forma en que generalmente se encuentran en el plasma y dentro de las células, tienen la capacidad de catalizar reacciones del tipo oxidación- reducción (REDOX), cuyos productos son atrapados por derivados fenólicos, que resultan en la formación de una solución coloreada que puede ser medida espectrofotométricamente (Pérez, 2010).

Método indirecto.

De acuerdo con Pérez Gastell y Pérez de Alejo (2010):

Se han desarrollado métodos para medir algunas de las EROs, pero indirectamente, mediante los productos terminales de su acción oxidante sobre proteínas, ADN y lípidos.

1. *La peroxidación lipídica:* Es un proceso complejo en el cual los ácidos grasos no saturados en los fosfolípidos de las membranas celulares son atacados por radicales que provocan la abstracción de un hidrógeno, formándose hidroperóxidos que son de difícil medición por degradarse rápidamente. No obstante, la lipoperoxidación constituye el patrón de oro cuando se trata de probar la función de los radicales libres.
2. *Medición del estado antioxidante total:* El estado antioxidante refleja el balance dinámico entre el sistema antioxidante y los prooxidantes y es utilizado como instrumento para estimar el riesgo de daño oxidativo. La medición del estado antioxidante es beneficiosa en un sinnúmero de enfermedades.

Son enormes los esfuerzos que se realizan a nivel mundial para el desarrollo de nuevos y más sencillos métodos que nos llevarán a la mayor utilización de los datos aportados por la medición del daño oxidativo. Puede que en algunos años los médicos indiquen a sus pacientes, de forma rutinaria, junto al colesterol o la glucosa, la medición de este tipo de daño (p.197).

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

La presente tesis tiene el objetivo de generar evidencia de la relación que tiene el estrés oxidativo con la carcinogénesis humana. Para esto, se presenta a continuación la metodología del trabajo que busca alcanzar los objetivos propuestos. Este no es un estudio original, el método de investigación se basa en la revisión de artículos científicos relacionados con la presente tesis.

Enfoque de la investigación

Respecto al campo de la investigación, la opción metodológica en la cual se enmarca la tesis es dentro del campo de la investigación cualitativa y se puede definir de la siguiente manera:

La investigación cualitativa es aquella donde se estudia la calidad de las actividades, relaciones, asuntos, medios, materiales o instrumentos en una determinada situación o problema. La misma procura por lograr una descripción holística, esto es, que intenta analizar exhaustivamente, con sumo detalle, un asunto o actividad en particular (Vera Vélez, 2008, p.1).

Además de esto, Hernández, Fernández y Baptista (2014) describen que la investigación cualitativa “se caracteriza por la observación y evaluación de fenómenos investigativos y estudios que permiten establecer ideas con fundamento por medio del análisis e investigación de datos, para obtener, de esta manera, una mejor comprensión del tema en estudio” (p. 4). Además, mencionan que:

El enfoque cualitativo también se guía por áreas o temas significativos de investigación. Sin embargo, en lugar de que la claridad sobre las preguntas de investigación e hipótesis preceda a la recolección y el análisis de los datos (como en la mayoría de los estudios cuantitativos), los estudios cualitativos pueden desarrollar preguntas e hipótesis antes, durante o después de la recolección y el análisis de los datos. Con frecuencia, estas actividades sirven, primero, para descubrir cuáles son las preguntas de investigación más importantes; y después, para perfeccionarlas y responderlas (p. 7).

Esto permite establecer como objetivo final, información que permita analizar la relación entre el estrés oxidativo y la carcinogénesis humana. Por este motivo, este tipo de enfoque es el que

mejor se adapta para este trabajo, para permitir la construcción de un estudio basado primero en la recolección y, posteriormente, el análisis completo de los datos obtenidos. De este modo, se cuestionará y responderá a las diferentes hipótesis que se generarán en la medida en que se desarrolla este proyecto.

En la aproximación cualitativa hay una variedad de concepciones o marcos de interpretación, que guardan un común denominador: todo individuo, grupo o sistema social tiene una manera única de ver el mundo y entender situaciones y eventos, la cual se construye por el inconsciente, lo transmitido por otros y por la experiencia, y mediante la investigación, debemos tratar de comprenderla en su contexto (Hernández *et al.*, 2014, p. 9).

Método de la investigación

Según su alcance temporal es una investigación transversal, la cual se puede definir de la siguiente manera:

El diseño transversal recibe este nombre por ser un procedimiento de investigación sin continuidad en el eje del tiempo. Suele ser llamado estudio de prevalencia, ya que con este diseño es posible estimar la prevalencia de una enfermedad. Se puede estudiar la totalidad de una población, pero en esencia se estudia una muestra representativa de esta en un momento y lugar determinados (Cruz Licea, Moreno Altamirano y García de la Torre, 2011., p. 86).

Por su parte, Hernández *et al.* (2014) plantean:

La gestación del diseño del estudio representa el punto donde se conectan las etapas conceptuales del proceso de investigación, como el planteamiento del problema, el desarrollo de la perspectiva teórica y las hipótesis con las fases subsecuentes, cuyo carácter es más operativo (p. 126).

El estudio solo recolectará y analizará datos en un periodo específico que tiene como fin afirmar el daño orgánico que produce el estrés oxidativo y, por lo tanto, brindar la información necesaria para llevar a cabo una protección de la salud, mejorando, de esta forma, el estado de la población. De acuerdo con Delgado Aristizábal (2020):

Hay dos tipos de estudios transversales, los de tipo descriptivo que caracterizan la prevalencia de una enfermedad en la población de interés, y los analíticos que examinan la relación entre la exposición y la enfermedad, aunque sin poder establecer juicios definitivos de causalidad debido a la ambigüedad temporal que ocurre al recolectar simultáneamente información acerca de los factores de riesgo y el resultado de interés (p. 23).

La tesis toma un camino analítico, ya que se busca escoger y analizar más de 30 artículos, a partir de las dimensiones identificadas anteriormente. Estos artículos se interpretarán a fondo para extraer todas sus partes o elementos para comprender en su totalidad el tema de estudio. Además, el trabajo tiene un diseño metodológico retrospectivo, su definición es la siguiente:

El estudio retrospectivo se considera aquel cuyo diseño se llevó a cabo posterior a los hechos estudiados y toda la información se basa en archivos o documentos suministrados por autores o que los profesionales refieren. Este tipo de estudio se hace después de que se demuestre el efecto de este tema. A menudo, es posible definir un periodo de estudio retrospectivo de un año o más y elegir los casos de forma dispersa a lo largo de dicho periodo, para reducir al mínimo los sesgos debidos a variaciones.

Se considera este modelo de diseño retrospectivo, ya que la relación del estrés oxidativo con el cáncer es conocida desde antes de este trabajo, por lo tanto, la dirección del tiempo de estudio es regresiva, la revisión bibliográfica se elaboró con más de 30 artículos entre el año 2009 al 2020.

Criterios de inclusión

- Artículos de los años 2009 al 2020.
- Artículos relacionados con el estrés oxidativo, cáncer y la relación entre ambos.
- Artículos en los idiomas de español e inglés.
- Artículos de las bases de datos BINASS, Elsevier, Scielo, Pubmed, The New England Journal of Medicine, EBSCO, Revistas internacionales.
- Artículos con poblaciones de edad adulta (mayores de 18 años).
- Artículos basados en ambos sexos.

Criterios de exclusión

- Artículos anteriores al 2009.
- Artículos en idiomas extranjeros que no son en español ni en inglés.
- Población menor de 18 años.

Fuentes de información

La recolección de datos para este trabajo se basó en artículos obtenidos de diversas bases de datos tanto en inglés como español, entre estas se encuentra: BINASS, EBSCO, Elsevier, PubMed, Google Academy, Scielo, The New England Journal of Medicine, revistas de relevancia internacional. Además, se tomaron en cuenta palabras clave como estrés oxidativo, carcinogénesis, antioxidantes, daño al ADN, Reacciones Oxidación-Reducción, radicales libres.

Tabla 1 *Fuente de información*

Artículo	Resumen
2009. Delgado, L., Martínez, G. El estrés oxidativo en la enfermedad cardiovascular: evidencias para un tratamiento más integral. Cuba.	Artículo de revisión bibliográfica actualizada sobre la función del estrés oxidativo y las especies reactivas de oxígeno en la fisiopatología de las enfermedades cardíacas. Se plantea que es producido por un evento precoz en el desarrollo de la disfunción endotelial.
2009. Fernández J. M., Da Silva-Grigolletto M. E. y Túnez I. Estrés oxidativo inducido por el ejercicio. España.	Estudio de los radicales libres son compuestos altamente reactivos que se producen como resultado de la actividad metabólica de las células en los sistemas biológicos. Tanto el ejercicio físico aeróbico, como anaeróbico, provocan un incremento en la producción de diferentes radicales libres. Cierta nivel de estos compuestos oxidantes ejerce efectos positivos sobre las funciones inmunitarias del organismo, sobre el recambio tisular y la resistencia celular,

Artículo	Resumen
	e incluso sobre la propia contracción muscular y adaptación al ejercicio sistemático.
2009. Ferrer, H., Martínez, G., Leroy, D., Thndiwe, N. El estrés oxidativo y su impacto en las cataratas. Cuba.	Las cataratas representan la causa principal de disminución visual en aquellas personas de más de 65 años de edad. Este trabajo nos explica como en los últimos años se ha sugerido que los radicales libres y el estrés oxidativo forman parte de este proceso.
2009. Fina, B. Estrés Oxidativo. Argentina.	Artículo de revisión bibliográfica que menciona la producción de radicales libres e indica cómo se causa el estrés oxidativo, su proceso bioquímico. Además, explica cómo se puede medir el estrés oxidativo por tres procesos diferentes.
2009. González, O., Arpa, A., González, M., Pérez, J. Valoración del estrés oxidativo en pacientes con síndrome metabólico. Cuba.	Estudio observacional analítico, retrospectivo de corte transversal, tipo caso/control. Se creó un grupo de estudio constituido por hombres con SM según los criterios del ATP III y un grupo control tomado de forma aleatoria simple entre los hombres que no presentaban el SM y a quienes se les efectuó examen médico. Explica la relación del estrés oxidativo con el Síndrome Metabólico y el daño cardiovascular que puede provocar.
2009. Jiménez, A., Domínguez, V., Amaya, A. El papel del estrés oxidativo	Revisión bibliográfica que habla sobre la enfermedad cardiovascular, esta es una causa

Artículo	Resumen
<p>en la disfunción endotelial de la aterosclerosis. México.</p>	<p>importante de morbilidad y mortalidad en el mundo que resulta por un estado de estrés oxidativo del organismo, a causa de un desbalance en la producción de especies reactivas de oxígeno y la eficiencia de los sistemas antioxidantes. Presenta como objetivo presentar los mecanismos por los cuales el estrés oxidativo es causa y consecuencia de la aterosclerosis, llevando a un daño continuo del endotelio.</p>
<p>2009. Romagnoli, M. Mecanismo de producción de radicales libres en la diabetes: importancia de la xantina oxidasa e implicación del factor nuclear-kb. España</p>	<p>Los avances recientes en los conocimientos respecto a la etiología y la patogenia de la diabetes han hecho que se revise su clasificación. Aunque todas las formas de DM se caracterizan por la hiperglucemia, los mecanismos por los que esta se produce son muy diversos.</p>
<p>2010. García, J., Agüero, J., Parra, J., Santos, M. Enfermedades infecciosas. Concepto. Clasificación. Aspectos generales y específicos de las infecciones. Criterios de sospecha de enfermedad infecciosa. Pruebas diagnósticas complementarias. Criterios de indicación. España.</p>	<p>Estudio que explica las enfermedades infecciosas que son un problema de salud. Describe la fisiopatología y los mecanismos que ayudan a provocar una infección en el organismo y sus respectivas consecuencias.</p>
<p>2010. Gómez, L. Especies reactivas de oxígeno y cáncer. México</p>	<p>Artículo de revisión bibliográfica que explica la relación entre los radicales libres y el cáncer, de una manera fisiopatológica y bioquímica.</p>
<p>2010. Gosh, M.; Larrando, J.; Araya, H. y Honeyman, J. Rol del Estrés Oxidativo en el Envejecimiento de la Piel. Chile.</p>	<p>En la presente revisión se presentarán los mecanismos involucrados en el envejecimiento de la piel, especialmente los desencadenados</p>

Artículo	Resumen
	<p>por la radiación ultravioleta y el estrés oxidativo. El envejecimiento prematuro que produce el EO afecta no solo afecta la piel, sino también diferentes órganos como el corazón, músculo esquelético o hígado.</p>
<p>2010. Guerra, E. Estrés oxidativo, enfermedades y tratamientos antioxidantes. España.</p>	<p>El artículo menciona que las terapias antioxidantes y dietas ricas o enriquecidas con antioxidantes parecen prevenir o al menos disminuir el deterioro funcional orgánico originado por un exceso de estrés oxidativo.</p> <p>Además, habla sobre las mediciones que se pueden llevar a cabo para medir el estrés oxidativo.</p> <p>Adicionalmente, expone las enfermedades y procesos degenerativos producidos por los radicales libres.</p>
<p>2010. Mayor, R. Estrés Oxidativo y Sistema de Defensa Antioxidante. Paraguay.</p>	<p>Este trabajo explica cómo las defensas antioxidantes pueden brindar una demostración, previa al envejecimiento, de las múltiples patologías relacionadas con el desbalance entre el estrés oxidativo.</p> <p>Además, menciona el uso y el efecto de los antioxidantes en el cuerpo humano y cómo estos pueden ser de bienestar para el sistema inmunológico.</p>
<p>2010. Perry, G., Ávila, J. La función del estrés oxidativo en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. Chile</p>	<p>Revisión bibliográfica que sugiere la existencia de un complejo proceso entre procesamiento de mitocondrias y la reacción entre ácidos nucleicos y metales como responsables del daño que tiene lugar en la enfermedad de Alzheimer.</p>
<p>2010. Reuter S., Gupta S., Chatuvedi M.</p>	<p>Explica el mecanismo por el cual el estrés</p>

Artículo	Resumen
<p>y Aggarwal B. Estrés oxidativo, inflamación y cáncer: ¿cómo se relacionan? EE. UU.</p>	<p>oxidativo continuo puede conducir a una inflamación crónica que, a la vez, podría mediar en la mayoría de las enfermedades crónicas como el cáncer, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, neurológicas y pulmonares. Implica el papel de ROS en diferentes fases de la tumorigénesis. Por lo tanto, enfocarse en vías sensibles a redox y factores de transcripción ofrece una gran promesa para la prevención y terapia del cáncer.</p>
<p>2010. Rodríguez, J., Menéndez, J., Trujillo, Y. Radicales libres en la biomedicina y estrés oxidativo. Cuba.</p>	<p>En este estudio se indican los aspectos conceptuales vinculados con los mecanismos de generación de las formas de los radicales libres y su consecuencia a nivel molecular por su acción en lípidos, proteínas y ácidos nucleicos.</p> <p>Se trata de la expresión de estos desde el punto de vista patogénico, vinculado con la generación de biomoléculas mediadoras de su acción y repercusión celular, así como el sistema de defensa antioxidante del que dispone el organismo para su protección.</p> <p>Se define el estrés oxidativo y los métodos para medir el daño oxidativo, los que se disponen en la actualidad y, paralelamente, se dan a conocer, de manera elemental, algunos de los antioxidantes, su mecanismo de acción y función preventiva en diversas enfermedades.</p>
<p>2011. Carnero, M. Estrés oxidativo en pacientes con enfermedad aterosclerótica coronaria sometidos a cirugía de revascularización miocárdica.</p>	<p>La enfermedad aterosclerótica es muy común en la población general de los países desarrollados, y afecta a la mayoría de los adultos de más de 60 años de edad. Ninguna otra enfermedad es tan</p>

Artículo	Resumen
España.	prevalente o tan costosa para la sociedad. Por ello, este artículo detalla como los ROS son la principal causa de disfunción endotelial y como esto produce aterosclerosis.
2011. Cruz, J., Licea, M., Hernández, P., Abraham, E., Yanes, M. Estrés oxidativo y diabetes mellitus. Cuba	Revisión bibliográfica sobre cómo influye el estrés oxidativo en la aparición de las complicaciones crónicas en el sujeto que padece una diabetes mellitus. Explica cómo la diabetes produce aumento de la producción de radicales libres del oxígeno y del nitrógeno, fundamentalmente, de lo que es responsable, en esencia, la hiperglucemia crónica que manifiestan los individuos afectados por esta enfermedad metabólica que, sobre todo, no tienen un control metabólico óptimo. Esto se acompaña, además, de la disminución de las defensas antioxidantes naturales
2011. Elejalde, J. Estrés oxidativo, enfermedades y tratamientos antioxidantes. Madrid	La oxidación es un proceso bioquímico de pérdida de electrones siempre asociado con otro de captación que se llama reducción. Esta oxidación es fundamental para la vida, pues participa en los procesos de obtención de la energía celular. Sin embargo, cuando existe un exceso de oxidación aparece el estrés oxidativo que es una realidad compleja en todos los niveles biológicos que no se puede medir ni definir con un solo parámetro. Existe una multitud de enfermedades que se han relacionado con el estrés oxidativo y la generación de radicales libres.
2011. Larumbe, R., Ferrer, J., Viñes, J.,	Estudio caso-control que menciona la existencia

Artículo	Resumen
<p>Guerrero, D., Fraile, P. Estudio caso-control de marcadores de estrés oxidativo y metabolismo del hierro plasmático en la enfermedad de Parkinson. España</p>	<p>de cada vez más evidencia de la implicación de mecanismos de estrés oxidativo en la enfermedad de Parkinson. Describe que en la sustancia negra niveles menores de GSH, aumento del depósito de hierro, aumento de los productos derivados de la peroxidación lipídica y alteraciones del complejo I mitocondrial.</p>
<p>2011. Leiva, L. Estrés oxidativo e hipertensión arterial esencial. Evidencias y reflexiones. Cuba</p>	<p>Expone las evidencias acerca de la génesis de la hipertensión arterial esencial, cuya multifactorialidad <i>per se</i>, la hace blanco de un especial interés científico en el mundo, siendo el EO una de las múltiples causas de esta patología.</p>
<p>2011. Martín de Civetta M. y Civetta J. D. Carcinogénesis. México.</p>	<p>Este artículo habla de que la división celular es controlada por una serie de sistemas que tienen efectos estimulantes o inhibitorios. El cáncer es de origen monoclonal y para que una célula normal cambie su fenotipo y se convierta en una célula neoplásica deben ocurrir mutaciones genéticas en la misma. Estas mutaciones genéticas ocasionan la modificación de los productos que en condiciones normales codificaría el gen y, finalmente, a un cáncer. El cáncer resultante puede ser hereditario (por mutaciones en uno o ambos alelos de las células germinales) o esporádico (por la acción de agentes mutágenos ambientales). A la vez, los mecanismos que pueden conducir a alteraciones en los genes pueden ser genéticos o epigenéticos. Los primeros se presentan ante alteraciones estructurales del genoma y los restantes, epigenéticos, por alteraciones de las enzimas o de los sustratos de estas.</p>

Artículo	Resumen
<p>2012. Constanza, L., Muñoz, M. Estrés oxidativo: origen, evolución y consecuencias de la toxicidad del oxígeno. Colombia.</p>	<p>Estudio que se centra en los mecanismos iniciales que desenlazan y forman patologías en el organismo. Explica cómo los antioxidantes contrarrestan estas enfermedades.</p> <p>Además, habla de los mecanismos normales que suceden en el organismo en este estrés celular fisiológico que es resultado de varios procesos como el mitocondrial y el ATP para la obtención de energía para este proceso.</p>
<p>2012. Da costa, L., Badawi, A., Sohemy, A. Nutrigenética y modulación del estrés oxidativo. Canadá</p>	<p>El estrés oxidativo se desarrolla como consecuencia de un desequilibrio entre la producción y la acumulación de especies reactivas y la capacidad del organismo para manejarlas mediante antioxidantes endógenos y exógenos.</p> <p>Los antioxidantes exógenos obtenidos de la dieta, incluidos vitamina C, vitamina E y carotenoides, juegan importantes papeles en la prevención y disminución del estrés oxidativo.</p>
<p>2012. García, B., Saldaña, A., Saldaña, L. El estrés oxidativo y los antioxidantes en la prevención del cáncer. Cuba.</p>	<p>Artículo que deja en claro el beneficio de practicar hábitos alimenticios correctos y saludables para evitar la producción del desequilibrio en el cuerpo que lleva al aumento del estrés oxidativo por los radicales libres no eliminados correctamente. De esta manera, evidencia cómo se puede evitar padecer este cáncer.</p>
<p>2012. García M., Reflexión acerca del estudio del estrés oxidativo en la investigación reciente. España.</p>	<p>Menciona que, pese a que el conocimiento de la toxicidad del oxígeno se remonta a unos 200 años, la importancia clínica de este efecto no ha sido apreciada hasta los años cincuenta, pues no ha sido hasta ese momento que se ha valorado</p>

Artículo	Resumen
	<p>con suficiente interés la necesidad imperiosa de este balance redox que garantice el mantenimiento de las funciones fisiológicas. Sin embargo, en la actualidad, no solo se puede relacionar el mantenimiento de la homeostasis redox con un proceso que -hasta cierto punto-es inevitable como es el envejecimiento, sino que se conoce su implicación en la patogénesis de diversas enfermedades, incluyendo al cáncer, la diabetes mellitus, las enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas; es decir, enfermedades que cursan con procesos inflamatorios.</p>
<p>2012. Heredia, D., Fernández, D., Rodríguez, J., Ballesteros, M. El estrés oxidativo en la insuficiencia renal asociada con hipertensión. Cuba.</p>	<p>Se lleva a cabo una revisión actualizada sobre el tema para evidenciar los cambios que puede provocar el estrés oxidativo en la insuficiencia renal asociada con la hipertensión, mostrando particularmente las serias alteraciones que provocan los radicales libres en la funcionalidad del riñón.</p>
<p>2012. Jiménez, F., Navarro, H., Peralta, L., Wadih, T. Estrés oxidativo y enfermedad de Alzheimer. España</p>	<p>Revisión en la que se exponen los datos más relevantes con respecto a los distintos aspectos del estrés oxidativo en la enfermedad de Alzheimer. Además, explica cómo las reacciones oxidativas se relacionan con la patogenia de algunas enfermedades neurológicas, especialmente con enfermedades neurodegenerativas.</p>
<p>2012. López, A., Aréchiga, C., Bañuelos, R., Barbosa, O., Sánchez, S., Lazarova, Z. Impacto del estrés oxidativo sobre las</p>	<p>Los efectos inducidos por exposición de manera accidental o terapéutica a dosis de radiaciones ionizantes inducen varios eventos celulares que</p>

Artículo	Resumen
<p>lesiones cutáneas causadas por radiaciones ionizantes. México.</p>	<p>afectan el proceso de cicatrización de la piel, y tiene gran impacto en la prognosis y supervivencia de individuos afectados. Al menos parcialmente estos eventos se presentan a consecuencia del estrés oxidativo generado por el excesivo incremento de especies reactivas del oxígeno. Se han estado estudiando fármacos que reaccionan con los radicales libres o indirectamente inhiben la expresión de las enzimas que generan la producción de EROs o bien aumentan la expresión de enzimas antioxidantes intracelulares.</p>
<p>2012. Viñas, G., Puig, T., Porta, R. Estrés oxidativo en pacientes con cáncer: dos caras de una misma moneda. España.</p>	<p>Documento bibliográfico que expone cómo las alteraciones metabólicas de las células neoplásicas, la infiltración tumoral por células inflamatorias, la malnutrición y los tratamientos oncológicos específicos contribuyen a elevar los niveles de estrés oxidativo en los pacientes con cáncer.</p>
<p>2013. Begoña, M., Hernández, A., Rangel, B., García, O., Ferriz, R., García, T. Antioxidantes, especies reactivas de oxígeno y cáncer: ¿El bueno, el malo y el feo? México.</p>	<p>Este artículo expone el papel que cumplen los antioxidantes en el consumo de la dieta para prevenir enfermedades crónicas degenerativas como el cáncer. Además, expone lo bueno que son las biomoléculas, pero también lo malo del exceso de estas en el cuerpo, pues promueven las patologías. Su énfasis es más que todo en buscar la relación de los agentes antioxidantes, el estrés oxidativo y el cáncer y cómo estas biomoléculas pueden ser malas, pero, a la vez, beneficiosas, todo según la cantidad.</p>
<p>2013. Calderón J., Muñoz E., Quintanar</p>	<p>Estudio del empleo de diferentes modelos que</p>

Artículo	Resumen
<p>M. Estrés Oxidativo Y Diabetes Mellitus. México.</p>	<p>estudian los efectos del incremento de la concentración de glucosa ha permitido proponer que los procesos oxidativos están involucrados con la patogénesis, la progresión, las complicaciones y el mal pronóstico de la diabetes mellitus. Los datos experimentales son sólidos y a pesar de lo complejo y variado de las reacciones que se inducen debido al incremento de la concentración de glucosa, se ha logrado conocer diversos mecanismos de daño que involucran directa o indirectamente oxidantes y en los que participa el estatus antioxidante.</p>
<p>2013. De Tursi Rispoli, L.; Vázquez Tarragón, A.; Vázquez Prado, A.; Sáez Tormo, G.; Mahmoud Ismail, A. y Gumbau Puchol, V. Estrés oxidativo; estudio comparativo entre un grupo de población normal y un grupo de población obesa mórbida.</p>	<p>Trabajo que determinar el grado de Estrés Oxidativo en pacientes obesos mórbidos comparando los resultados con los de una población normal. Estudia la presencia del EO mediante la valoración de los metabolitos más representativos del mismo en sangre y/o orina, en un grupo de pacientes obesos mórbidos cuyos valores han sido comparados con los obtenidos en un grupo control formado por personas de edad y género similar, pero sin sobrepeso ni comorbilidad asociada.</p>
<p>2013. Oré, R., Valdivieso, R., Suárez, S., Huerta, D., Núñez, M., Durand, J. Marcadores de estrés oxidativo en hipertensión leve. Perú</p>	<p>Documento que considera que la hipertensión es un síndrome de anormalidades metabólicas y estructurales, en el que las especies reactivas derivadas del oxígeno desempeñan un papel fisiopatológico preponderante en su desarrollo.</p>
<p>2013. Sánchez, C. Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer. Chile.</p>	<p>Artículo que habla sobre la fisiopatología de la carcinogénesis, sus diferentes fases y sus mutaciones. Además explica como el</p>

Artículo	Resumen
	conocimiento de estos procesos biológicos permitirá la creación de nuevas técnicas moleculares a la práctica clínica habitual, mejorando las estrategias de prevención y manejo de los pacientes.
2013. Sánchez, V., Méndez, N. Estrés oxidativo, antioxidantes y enfermedad. México.	Este artículo refiere cómo los radicales libres y el estrés oxidativo produce múltiples patologías crónicas y cómo el mantenimiento de este equilibrio por medio de antioxidantes puede colaborar a contrarrestar estos efectos nocivos. Da énfasis a un estilo de vida saludable como de prevención.
2014. Brandan, N., Aguirre, M., Todaro, J., Stoyanoff, T., Heitrich, M., García, D. Genética del cáncer: Protooncogenes y genes supresores de tumores. Argentina.	Aborda la parte genética del cáncer. Explicando de manera detallada las moléculas y genes que se ven implicados en la carcinogénesis.
2014. Díaz, M., González, M. El estrés oxidativo en las enfermedades neurológicas: ¿causa o consecuencia? Cuba	Este artículo menciona cómo el estrés oxidativo se ha estudiado fundamentalmente en las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica. En estas enfermedades se encontró daño oxidativo incluso en etapas tempranas de la enfermedad, lo que indica que los radicales libres están relacionados con la etiología de estas.
2014. Fernández, R. Estudio del estado oxidativo. niveles en individuos sanos y distintos grupos patológicos. España.	Tesis que habla sobre la relación que tiene el EO con diferentes patologías, además de función esencial de los antioxidantes.
2014. Galicia, M., Gutiérrez, G. Papel del estrés oxidativo en el desarrollo de la	Revisión bibliográfica que sugiere que el estrés oxidativo desempeña un papel importante en la

Artículo	Resumen
<p>enfermedad hepática alcohólica. México.</p>	<p>génesis del daño hepático por alcohol, debido a que el hígado es el órgano encargado del metabolismo del etanol y es susceptible de sufrir los efectos tóxicos generados por este.</p>
<p>2014. García, E., Eirez, M., Izquierdo, E. Papel de los radicales libres sobre el ADN: carcinogénesis y terapia antioxidante. Cuba</p>	<p>Se llevó a cabo una revisión acerca del papel de los radicales libres sobre el ADN y cómo han sido estas las razones que han convertido al cáncer en un problema sanitario de primer orden. Con la paradoja de que tanto su incidencia como su mortalidad aumentan a pesar de los grandes progresos en el diagnóstico y tratamiento alcanzados en los últimos años.</p>
<p>2014. Gutiérrez, J., Mondragón, P., García, L., Hernández, S., Ramírez, S., Núñez, N. Breve descripción de los mecanismos moleculares de daño celular provocado por los radicales libres derivados de oxígeno y nitrógeno. México</p>	<p>Revisión que indica que los radicales libres son especies químicas que contienen un electrón desapareado en su orbital externo confiriéndoles inestabilidad con un alto poder oxidante o reductor. Esto los hace reaccionar con otras moléculas para lograr estabilidad química; como consecuencia, estas moléculas sufren alteración en su composición, estructura o función.</p>
<p>2014. Mahalingaiah P.K, Kamaleshwar P., El estrés oxidativo crónico aumenta el crecimiento y el potencial tumorigénico de las células de cáncer de mama MCF-7. EE. UU.</p>	<p>La evidencia acumulada sugiere que las exposiciones a niveles elevados de estrógenos endógenos o químicos estrogénicos ambientales están asociados con el desarrollo y la progresión del cáncer de seno. Se sabe que estos estrógenos naturales o sintéticos producen especies reactivas de oxígeno (ROS) y el aumento de ROS se ha implicado tanto en la apoptosis celular como en la carcinogénesis. Aunque hay varios estudios sobre la participación directa de ROS en la apoptosis celular utilizando</p>

Artículo	Resumen
	<p>el modelo de exposición a corto plazo, no hay evidencia experimental que implique directamente la exposición crónica a ROS en el aumento del crecimiento y la tumorigenicidad de las células de cáncer de mama. Por esto, el objetivo de este estudio fue evaluar los efectos del estrés oxidativo crónico sobre el crecimiento, la supervivencia y el potencial tumorigénico de las células de cáncer de mama MCF-7.</p>
<p>2014. Ponce Y., Ponce A., Rodríguez A. y Cabrera K. Papel del estrés oxidativo en la patogénesis de la hipertensión arterial. Cuba</p>	<p>El objetivo de esta revisión bibliográfica es describir el papel del estrés oxidativo en la fisiopatología de la hipertensión arterial.</p> <p>La producción aumentada de las especies reactivas de oxígeno ha sido implicada con varias enfermedades crónicas, incluida la hipertensión arterial. El estrés oxidativo es, a la vez, causa y consecuencia de esta hipertensión. La mayor fuente de especies reactivas de oxígeno cardiovascular, renal y neural es la enzima NADPH oxidasa. El estrés oxidativo se relaciona con disfunción endotelial, inflamación, hipertrofia, apoptosis, migración celular, fibrosis y angiogénesis; procesos importantes involucrados en la remodelación vascular de la hipertensión arterial. A pesar de la gran cantidad de datos que implican al estrés oxidativo como un factor causante de la hipertensión experimental, los resultados en humanos son menos conclusivos.</p>
<p>2014. Saldaña, A., García, B., Enamorado, A., García, J. El estrés oxidativo en la insuficiencia renal</p>	<p>Esclarece las bases moleculares del mecanismo íntimo que conduce al desequilibrio entre la generación de radicales libres y las defensas antioxidantes del tejido renal en los pacientes que</p>

Artículo	Resumen
crónica. Cuba	sufren una pérdida irreversible de la función renal. Los avances más recientes en este campo pueden tener profundas implicaciones en la terapéutica antioxidante de estos pacientes.
2015. Andrade, A. Mecanismos moleculares de la sarcopenia asociados con el estrés oxidativo en el proceso de envejecimiento. España	Tesis que nos explica a detalle la Sarcopenia, que a pesar que los mecanismos que envuelven a esta patología siguen sin estar del todo esclarecidos, se ha vinculado el EO como una causa importante de la aparición de la enfermedad.
2015. Blesa J., Trigo-Damas I., Quiroga A., Jackson-Lewis Vernice. Estrés Oxidativo y la enfermedad de Parkinson. USA.	<p>La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurológica crónica y progresiva asociada con una pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra pars compacta del cerebro.</p> <p>Se cree que el estrés oxidativo desempeña un papel importante en la neurotoxicidad dopaminérgica.</p> <p>Las deficiencias complejas I de la cadena respiratoria representan la mayoría de la desfavorable degeneración neuronal en la EP. En esta mini revisión, se brinda una actualización de las vías clásicas que involucran estos mecanismos de neurodegeneración, los eventos bioquímicos y moleculares que median o regulan la vulnerabilidad neuronal y el papel de los productos génicos relacionados con la EP modulando las respuestas celulares al estrés oxidativo en el curso del proceso de la neurodegenerativo.</p>
2015. García, U., Márquez, L., Rhenals,	En esta revista de Ciencias Biomédicas, se revisa

Artículo	Resumen
<p>M. Estrés oxidativo, daño al ADN y cáncer. Colombia.</p>	<p>con detalle las implicaciones del estrés oxidativo y el daño en el ADN que conlleva a la reproducción de la carcinogénesis. Menciona las moléculas más afectadas y el proceso que sucede al transformarse en malignas. Además, habla sobre el gran beneficio de los antioxidantes en el tratamiento de cáncer, estudia la posibilidad de reducir los tratamientos con los medicamentos anticancerígenos, aumentando, por otro lado, las dosis de los antioxidantes y, de esta manera, disminuir los efectos adversos de estos medicamentos.</p>
<p>2015. Lara, H., Alanís, E., Estrada, M., Mureyko, L., Alarcón, D., Ixtepan, L. Nutrición que previene el estrés oxidativo causante del Alzheimer. Prevención del Alzheimer. México</p>	<p>La principal causa de demencia en el mundo es la enfermedad de Alzheimer, que suele encontrarse después de los 65 años de edad y es de carácter progresivo. Esperando un rápido aumento de su incidencia y sabiendo que no tiene cura, resulta recomendable buscar la forma de prevenirla. Los cambios en la dieta debido a la globalización podrían explicar el aumento de la incidencia de esta enfermedad debido a la producción excesiva de EO que afecta las células cerebrales.</p>
<p>2015. Peralta, R., Valdivia, A., Mendoza, M., Rodríguez, J., Marrero, D., Paniagua, L., Romero, P., Taniguchi, K., Salcedo, M. Los genes del cáncer. México.</p>	<p>Estudio que habla de manera detallada las diferentes fases del cáncer, los genes implicados en diferentes tipos de cáncer, y las mutaciones que ocurren durante la carcinogénesis.</p>

Artículo	Resumen
<p>2015. Rodríguez T., Peña M., Gómez N., Santisteban Y. y Hernández M. Estrés oxidativo: genética, dieta y desarrollo de enfermedades. Cuba.</p>	<p>Los radicales libres y el estrés oxidativo están involucrados en la etiopatogenia de diversas enfermedades. Ninguno de los llamados biomarcadores del estrés oxidativo consigue, de forma aislada, una valoración precisa y definitiva del mismo. La recomendación de este artículo es de un estilo de vida sano con ejercicio regular y una dieta basada en productos ricos en antioxidantes parece eficaz para prolongar la supervivencia y reducir ciertas enfermedades.</p>
<p>2015. S. F., Díaz G., Escobar W., Pizarro E. Estrés Oxidativo Cuando el equilibrio se pierde. Ecuador.</p>	<p>El proceso bioquímico de pérdida de electrones llamado oxidación, siempre se ha asociado con otro proceso llamado reducción. Esta oxidación es fundamental para la vida, ya que participa en los procesos de obtención de la energía celular. Sin embargo, cuando existe un exceso de oxidación aparece el estrés oxidativo que es una realidad compleja en todos los niveles biológicos que no se puede medir ni definir con un solo parámetro.</p>
<p>2015. Uribe, G., Lázaro, M., Rhenals, V. Estrés oxidativo, daño al ADN y cáncer. Colombia.</p>	<p>Documento de revisión bibliográfica que habla sobre la importancia del cáncer en la actualidad y la importancia del estrés oxidativo a través de los años.</p> <p>Menciona el daño de ADN que sufren las células por los radicales libres.</p>
<p>2016. Huang W., Zhang X. y Chen W. Papel del estrés oxidativo en la enfermedad de Alzheimer. EE. UU.</p>	<p>En este artículo se examinó el papel del estrés oxidativo en la EA. La principal fuente de radicales libres potentes es la reducción del oxígeno molecular en el agua que inicialmente produce el radical superóxido que produce</p>

Artículo	Resumen
	<p>peróxido de hidrógeno mediante la adición de un electrón. Por lo tanto, los tejidos y órganos, particularmente el cerebro, un órgano vulnerable, se ven afectados por ROS debido a su composición. El cerebro está compuesto en parte por lípidos fácilmente oxidables y presenta una alta tasa de consumo de oxígeno.</p>
<p>2016. Jaramilo, F., Valdivia, A. Fundamentos del estrés oxidativo celular. México.</p>	<p>Estudio que explora y analiza las fuentes celulares de los radicales libres, las reacciones con las estructuras de las células, sus acciones nocivas y benéficas, las enfermedades producidas por estos, así como los mecanismos de protección antioxidantes.</p>
<p>2016. Mata, C., Pestana, C., Lares, M., Porco, A., Giacopini, M., Brito, S., Castro, J. Relación entre la ingesta de antioxidantes, factores nutricionales e indicadores bioquímicos en voluntarios sanos. Venezuela.</p>	<p>Los malos hábitos alimenticios son un desencadenante para EO, este trabajo compara la dieta entre un grupo de individuos para medir sus niveles de marcadores oxidativos y los antioxidantes, con el objetivo de comprobar si una dieta con una baja calidad nutricional puede aumentar el EO.</p>
<p>2017. Martín, B., Gredilla, R. Estrés oxidativo mitocondrial y envejecimiento cardíaco. Clínica investigación de arterioesclerosis. España.</p>	<p>Las enfermedades cardiovasculares se han convertido en la primera causa de muerte a nivel mundial, por eso durante los últimos años se ha aumentado la prevención de las causas de estas patologías y la búsqueda de nuevos tratamientos. Este artículo nos explica como el EO es un factor importante que produce el envejecimiento prematuro de las células cardiacas al afectar las mitocondrias.</p>

Artículo	Resumen
<p>2017. Guillermo, D., Wladimir, E., Pizarro, E. Estrés Oxidativo cuando el equilibrio se pierde. Costa Rica</p>	<p>En esta revisión se aborda el proceso oxidativo desde diferentes puntos de vista. En primera instancia, se abordan los conceptos fundamentales que darán la posibilidad de entender de una mejor manera el tema: definiciones de oxidación, antioxidantes, radicales libres, etc.</p>
<p>2017. Pollardo, F. Estrés Oxidativo. España.</p>	<p>Este artículo de revisión de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular, reúne la opinión de varios expertos en el tema del estrés oxidativo desde diferentes puntos de vista y especialidades médicas y las implicaciones en los diferentes sistemas del organismo. Explica su efecto (del estrés oxidativo) en el cerebro, los fármacos antioxidantes, el proceso de envejecimiento y otros temas relevantes.</p>
<p>2017. Romero, A., Moreno, H., Manrique, J., Riojas, H., Torres, Y., Montoya, A., Hicks, J., Segovia, B., Cardenas, B., Bárcenas, C., Barraza, A. Estrés oxidativo, función pulmonar y exposición a contaminantes atmosféricos en escolares mexicanos con y sin asma. México.</p>	<p>Estudio que evalúa la asociación entre la exposición a contaminantes atmosféricos y marcadores de estrés oxidativo, por un lado, y la función pulmonar, por el otro, en escolares, con y sin asma.</p>
<p>2017. Santana, A. Papel del estrés oxidativo en las patologías oculares asociadas a la hipertensión arterial. España.</p>	<p>Este artículo nos explica como el estrés oxidativo se asocia con diversas enfermedades oculares y sistémicas y con el proceso de envejecimiento. Muchos estudios relacionan la hipertensión arterial con una variación del estado oxidativo, y cómo este hecho puede favorecer la aparición de diferentes patologías en diversos órganos.</p>

Artículo	Resumen
<p>2017. Viada E., Gómez L. y Campaña I. Estrés oxidativo. Cuba.</p>	<p>Se revisa la importancia del oxígeno que es una molécula imprescindible para la vida, pero por su alta reactividad es un elemento tóxico que, al existir una perturbación del equilibrio entre las sustancias pro-oxidantes y antioxidantes a favor de las primeras, genera una situación conocida como estrés oxidativo. Como consecuencia de este, se forman radicales libres con impredecibles daños a nivel celular, por lo que se encuentran implicados en múltiples enfermedades. Todo esto a pesar de que la naturaleza ha desarrollado sistemas de control, los sistemas antioxidantes.</p>
<p>2018. Bello, P., Rodríguez, E., Prado, R., Rivas, S. Contaminación por ozono, estrés oxidativo, plasticidad sináptica y neurodegeneración. España.</p>	<p>La sobrepoblación y el crecimiento industrial causan un aumento en la contaminación del aire, principalmente de partículas suspendidas y en la formación de ozono. La exposición repetida a bajas dosis de ozono, como la de un día con alta contaminación del aire, genera un estado de estrés oxidativo crónico, el cual causa pérdida de espinas dendríticas, alteraciones en la plasticidad cerebral y en los mecanismos de aprendizaje y memoria, así como muerte neuronal y pérdida de la capacidad de reparación cerebral. Esto tiene un impacto directo en la salud humana, aumentando la incidencia de enfermedades crónico-degenerativas.</p>
<p>2018. Calaf G., Ursua U., Termini L. y Aguayo F. Estrés oxidativo en cánceres femeninos. USA.</p>	<p>Los cánceres de mama, cuello uterino y ovario son muy prevalentes en mujeres de todo el mundo. Los factores ambientales, hormonales y relacionados con el virus son especialmente relevantes en el desarrollo de estos tumores.</p>

Artículo	Resumen
	<p>Estos factores están muy relacionados con el estrés oxidativo (OS) a través de la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS). El OS es causado por un desequilibrio en el estado redox del organismo y se define literalmente como “un desequilibrio entre la generación de ROS y su desintoxicación por parte del sistema biológico que conduce a un deterioro de la reparación del daño por parte de la célula/tejido”.</p>
<p>2018. Kumari S., Kumar A., Mohan M., Shailender, Ramarao M. Especies reactivas de oxígeno: un componente clave en la supervivencia al cáncer. EE. UU.</p>	<p>Enfocado el papel de ROS en las vías de supervivencia del cáncer y la importancia de apuntar a la señal ROS involucrada en el desarrollo del cáncer que es una nueva estrategia en su tratamiento. Además de explicar todo el proceso fisiopatológico y bioquímico de este proceso.</p>
<p>2018. León M., Cedeño R., Rivero R., Rivero J., García D., Bordón L.</p> <p>La teoría del estrés oxidativo como causa directa del envejecimiento celular. Cuba.</p>	<p>Los daños irreparables en los componentes de la arquitectura y metabolismo celular. Actualiza sobre los últimos hallazgos relacionados con el papel que juega el estrés oxidativo sobre el envejecimiento celular.</p> <p>Estas afectaciones, principalmente del ADN, provocan a largo plazo la senescencia celular y la aparición de enfermedades cardiovasculares, neurológicas y neoplásicas. Para evitar el exceso de radicales libres existe una serie de defensas antioxidantes; unas son endógenas como el glutatión y las enzimas antioxidantes y otras son exógenas como las vitaminas E, C y los carotenoides.</p>
<p>2018. Rodic S. y Vincent M.D. Las</p>	<p>En esta revisión se sugiere que las especies</p>

Artículo	Resumen
<p>especies reactivas de oxígeno (ROS) son un determinante clave del fenotipo metabólico del cáncer. Canadá.</p>	<p>reactivas de oxígeno (ROS) son un determinante clave del fenotipo metabólico del cáncer. Los niveles intracelulares de ROS pueden modificarse mediante una variedad de parámetros críticos que incluyen oxigenación, disponibilidad de glucosa y factores de crecimiento. Las ROS actúan como integradores de la información ambiental y como efectores abajo de las vías de señalización. Mantener ROS en un rango estrecho permite que las células malignas mejoren el crecimiento y la invasión. Además, destacan distintos fenotipos metabólicos como respuesta al estrés oxidativo y sus impulsores tumorigénicos.</p>
<p>2018. Saed G., Morris R. y Fletcher N. Nuevas ideas sobre la patogenia del cáncer de ovario: Estrés oxidativo. EE. UU.</p>	<p>Se ha demostrado que el cáncer epitelial de ovario manifiesta un estado prooxidante persistente, como lo demuestra la regulación positiva de varias enzimas oxidantes clave en los tejidos y células EOC (Cáncer epitelial de Ovario). A partir de esta investigación científica y las observaciones experimentales y clínicas más recientes, este capítulo le proporciona al lector los hallazgos más relevantes y actualizados sobre el papel del estrés oxidativo en la patogénesis y el pronóstico del cáncer de ovario, así como un mecanismo novedoso de apoptosis/supervivencia en células EOC.</p>
<p>2019. Campoverde, M. Evaluación del efecto toxicológico del cigarrillo a través de biomarcadores, en fumadores activos universitarios de la Facultad de Agronomía, Silvicultura, Pesca y</p>	<p>El consumo de cigarrillo es un problema de Salud Pública, por acción de los tóxicos presentes promueve un estado de estrés oxidativo en los fumadores activos ocasionando problemas cardiovasculares, respiratorios y metabólicos. En</p>

Artículo	Resumen
Veterinaria, de la Universidad Católica de Cuenca. Ecuador.	esta investigación se analizaron concentraciones séricas de los biomarcadores para monóxido de carbono y estrés oxidativo, Carboxihemoglobina y Malondialdehído en individuos fumadores respectivamente, así como triglicéridos, colesterol LDL y colesterol HDL que podrían afectarse consecuencia del estrés oxidativo.
2019. Carvajal C. Especies Reactivas Del Oxígeno: Formación, Función Y Estrés Oxidativo. Costa Rica.	El desbalance entre la producción de los ROS y el sistema de defensa antioxidante en los sistemas vivos ocasiona una ruptura de la función celular y daño. Este desbalance ocurre por una sobreproducción de ROS y una reducción del mecanismo de defensa antioxidante. Las acciones protectoras contra los ROS las llevan a cabo varias enzimas y también por compuestos no enzimáticos
2019. Islam M.D, Bacchetti T. y Ferreti G. Alteraciones de las enzimas antioxidantes y biomarcadores del estrés nitro-oxidativo en tejidos de cáncer de vejiga. Reino Unido.	El desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes podría tener un papel potencial en la etiología y la progresión del cáncer de vejiga. La oxidación de proteínas y ácidos nucleicos es significativamente mayor en los tejidos de pacientes con cáncer de vejiga en comparación con los grupos de control. Además, se ha demostrado una disminución de la actividad de las enzimas antioxidantes. El desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes podría tener un papel potencial en la etiología y la progresión del cáncer de vejiga.

Fuente: elaboración propia.

Categorías de análisis

Tabla 2 *Tabla de categorías de análisis y definiciones*

Categoría	Definición
Bioquímica	<p>La bioquímica es la ciencia que estudia la composición química, la estructura y las interacciones de las sustancias que constituyen a los seres vivos. Su objetivo fundamental es el estudio del metabolismo o conjunto de reacciones químicas que ocurren en los seres vivos, para la autoconservación y autoreproducción de estos. En sus inicios, la bioquímica estuvo ligada a la medicina, logrando su consolidación como disciplina independiente a principios del siglo XX (Macías <i>et al.</i>, 2018, p. 10).</p>
Fisiopatología	<p>La mayoría de las enfermedades humanas se pueden comprender en un sentido real como una fisiología alterada (fisiopatología). Algo (ej., una mutación en un gen [variante patogénica] o la invasión de un organismo bacteriano) desencadena una enfermedad y el cuerpo reacciona con respuestas moleculares, celulares y sistémicas que son los síntomas y los signos de la enfermedad. por lo tanto, con el conocimiento adecuado de la estructura y función normal del cuerpo y las formas en que pueden alterarse, surge la capacidad de comprender la enfermedad y de diseñar un tratamiento racional y efectivo (Hammer y McPhee, 2015, p. 1).</p>
Estrés Oxidativo	<p>El estrés oxidativo es una situación donde la concentración basal de especies reactivas de oxígeno es transitoria o crónicamente elevada, alterando el metabolismo celular y su regulación y dañando constituyentes celulares. El EO puede resultar de dos situaciones generales: (1) niveles disminuidos de antioxidantes o (2) producción incrementada de las especies reactivas (Carvajal, 2019, p. 97).</p> <p>Se dice que existe <i>estrés oxidativo</i> cuando existe una excesiva exposición a oxidantes o una capacidad antioxidante disminuida (Mayor, 2010, p. 1).</p>
Radical Libre	<p>Se considera radical libre o especie reactiva de oxígeno aquella molécula que en su estructura atómica presenta un electrón desapareado o impar</p>

Categoría	Definición
	<p>en el orbital externo, dándole una configuración que genera una alta inestabilidad. En la molécula de oxígeno se conocen las siguientes especies reactivas: • O₂ Anión súper óxido. • H₂O₂ Peróxido de Hidrógeno. • HO radical hidróxido. • 1 O₂ Oxígeno singulete (Mayor R. 2010, p. 1)</p> <p>Es importante mencionar que los efectos beneficiosos y perjudiciales de los radicales libres son un aspecto muy importante para los organismos vivos, el cual se logra mediante mecanismos de <i>regulación redox</i> que protegen los organismos vivos del estrés oxidativo, manteniendo el control del estado redox a través del sistema antioxidante (AOX) y atrapadores de radicales libres (Sánchez, 2013, p. 162).</p>
Carcinogénesis	<p>Es el proceso mediante el cual células normales se transforman en células malignas (Rivera, 2017, p. 6).</p> <p>El cáncer es de origen monoclonal y para que una célula normal cambie su fenotipo y se convierta en una célula neoplásica deben ocurrir mutaciones genéticas en la misma. Estas mutaciones genéticas ocasionan la modificación de los productos que en condiciones normales codificaría el gen y, finalmente, a un cáncer. El cáncer resultante puede ser hereditario (por mutaciones en uno o ambos alelos de las células germinales) o esporádico (por la acción de agentes mutágenos ambientales) (Martín, 2011, p. 405).</p>

Fuente: elaboración propia.

Procedimiento de recolección y análisis de datos

Para este proceso de investigación se recolectaron bases de datos relacionadas con el tema estudio, de la relación entre el estrés oxidativo y la carcinogénesis humana a nivel internacional y toda la información adquirida en libros y artículos.

Fase 1.

Durante la fase 1 se llevó a cabo el planteamiento del tema de estudio debido al poco

conocimiento de investigación actual sobre la relación entre el estrés oxidativo y la carcinogénesis humana. Durante esta etapa y debido a esta inquietud, se hizo la búsqueda y recolección de los datos mediante los buscadores de información como PubMed, Trip Data Base, bases de datos como Google académico, BINASS, EBSCO, Elsevier, PubMed, Google Academy, Scielo, The New England Journal of Medicine, revistas de relevancia internacional y bibliotecas de universidades privadas.

Fase 2.

Durante esta etapa se valoró la información obtenida relacionada con los temas que involucra el estudio, posteriormente, se plantearon los criterios de exclusión e inclusión sobre la temática seleccionada por medio de categorías y que estos datos se encuentren dentro del planteamiento del problema y el objetivo general.

Fase 3.

En esta fase se analizaron tanto los objetivos específicos como el objetivo general, además, se hizo la triangulación de la información, la investigación (objetivos, pregunta), teoría y se hizo la observación de los resultados. Seguido a esto, la presentación de tablas, una valoración general de la investigación planteando conclusiones y, finalmente, la presentación del reporte final.

Fuentes

Primarias.

Como fuentes de información primaria se utilizaron artículos de diferentes revistas científicas.

Secundarias

Como fuentes secundarias se obtuvo información de diferentes artículos, revistas y tesis relacionados con el tema del estrés oxidativo.

Recolección y análisis de datos

Para ejecutar la revisión bibliográfica se llevó a cabo un proceso de recolección, lectura, resumen y análisis de cada uno de los artículos escogidos. Según Hernández (2002) “la recolección

de datos requiere de las siguientes actividades: La selección del instrumento o método de recolección, la aplicación del mismo y preparar las observaciones, registros y mediciones obtenidas para que se analicen” (p. 344).

Se recolectaron más de 30 artículos que tuvieran contenido relacionado con el estrés oxidativo, cáncer o la relación entre ambas, también artículos que trataran sobre diferentes patologías relacionadas con el estrés oxidativo. Todos estos tenían que cumplir con los criterios de inclusión y exclusión. Posteriormente, se inició con la lectura de cada uno para valorar el contenido y determinar si incluirlos en del estudio. Finalizada la lectura se inició con el resumen, en el que se extrajo la idea más importante, se enunciaron los hallazgos y las observaciones más relevantes.

Por último, se llevó a cabo el análisis de los artículos, se estudiaron y examinaron sus elementos, se identificaron y discutieron sus propiedades y se expresaron juicios y opiniones sobre las mismas. Según Pardinás (citado en Chávez de Paz, 2008) “en estos términos, el Análisis de Contenido permite la construcción de una matriz de datos, por cuanto hace referencia a unidades de análisis, variables y valores o respuestas. Así mismo, hace referencia a un universo de estudio” (p.9).

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE DATOS

A pesar de la importancia del estrés oxidativo en el proceso biológico y evolutivo, no se ha logrado abarcar con gran detalle la relevancia de este tema, por esto, la información es limitada y muy poco actualizada. No obstante, como mencionan, Viada, Gómez y Campaña (2017) en el campo de la medicina el interés hacia el estudio del EO ha ido creciendo, con el fin de conocer los procesos de daño celular y así, mejorar la calidad de vida del ser humano.

Además, según Sánchez (2013), es importante recordar que estos procesos químicos presentan cambios fisiológicos que son fundamentales para varias de las patologías mencionadas en este trabajo, pero especialmente para el cáncer, como consecuencia se altera el estado de salud y se arriesga la vida de las personas. Por esto, se debe estudiar con más detalle para encontrar información que ayude a entender los beneficios y riesgos que este tema involucra.

Relación existente entre la alteración que ocurre en el organismo humano causado por el estrés oxidativo mediante el proceso fisiopatológico y bioquímico

Se conocen grandes procesos bioquímicos y físicos en los cuales se origina una alteración en el organismo humano a causa del estrés oxidativo. Esto conlleva a diferentes cambios beneficiosos y perjudiciales, según la razón por la cual se origina este cambio (García, 2012).

Proceso Fisiopatológico

Múltiples estudios sobre el tema dejan en claro las diferentes afectaciones del estrés oxidativo, en el estudio de Corrales y Muñoz (2012) se observa que son varios los órganos que se ven afectados por la desmedida producción de RL, produciendo enfermedades gástricas, cardíacas, respiratorias, óseas, entre otras; a esto se le llama estrés celular. Este se caracteriza por provocar un descenso en los niveles de antioxidantes o un incremento en la producción de iones de oxígenos, RL o peróxidos, que como consecuencia producen un desbalance entre la creación y eliminación de especies reactivas.

Corrales y Muñoz (2012) también resaltan el denominado oxígeno singlete, el cual se forma cuando el oxígeno pasa por un proceso de reducción parcial, en donde se absorbe energía y pasa a una fase de mayor excitación y reactividad. Por otro lado, existen procesos metabólicos

fundamentales para el cuerpo humano de características aeróbicas, que forman RL que son considerados elementos químicos naturales, porque participan en procesos fisiológicos y de manera constante son elaborados por el organismo. Estos participan en la defensa inmune, señalización intracelular, favorecimiento de quimiotaxis, producción de energía, regular crecimiento celular y síntesis de sustancias biológicas.

Martin y Civetta (2011) plantean información esencial para poder entender, de mejor manera, cómo los RL pueden afectar células sanas y provocar que se conviertan en cancerosas. Es importante mencionar que para que se produzca la carcinogénesis, se ocupa que ocurran tres etapas: iniciación, promoción y progresión, las cuales se ven afectadas por los RL.

Inicio del proceso neoplásico

Una parte fundamental de este trabajo es entender los mecanismos que intervienen en la formación de células cancerosas. La evolución celular llega, finalmente, a ser una neoplasia, ya que está formada por varios genes, entre ellos los oncogenes y/o los genes supresores de tumores, cuyos productos próticos participan en las vías de transducción de señales y la regulación de la codificación genética, sobre todo en los próticos encargadas de las funciones celulares como reparación del ADN, regulación de apoptosis, entre otras. La alteración de estos genes induce la formación de cáncer. (Alvarado Guémez, 2010)

La alteración y la acumulación de mutaciones en genes específicos producen desordenes fisiológicos determinantes para el desarrollo de la patología. Estos genes están en parte integrados por los protooncogenes y los oncogenes, los primeros producen proteínas claves para la proliferación y diferenciación celular, los segundos son protooncogenes ya mutados que pueden aumentar la división descontrolada de las células. (Brandan, Aguirre, Todaro, Stoyanoff, Heitrich, García, 2014)

Así lo apoyan en su revisión sistémica Begoña *et al.* (2013) quienes, además, determinan que los supresores de tumores también son partes de estos genes que codifican para proteínas que suprimen o inhiben los procesos que favorecen la formación de tumores. Un ejemplo es cuando hay una proliferación excesiva o también la regulación del ciclo celular para que no se salga de control, igualmente, se pueden mencionar las proteínas que se dedican a censar y activar la reparación del DNA si este se encuentra dañado.

Como menciona Sánchez (2013) la proliferación, reparación y apoptosis celular, está a cargo de los genes supresores de tumores. Es importante que ambos alelos del gen estén mutados para que se produzca la enfermedad.

Según Peralta, Valdivia, Mendoza, Rodríguez, Marrero, Paniagua, Romero, Taniguchi, Salcedo (2015) Cuando estas mutaciones ocurren en genes que regular los diferentes procesos celulares, como: la proliferación, diferenciación, muerte celular o la reparación del ADN, la célula se afecta y puede transformarse en cáncer. La mayoría de estas mutaciones ocurren de manera pasajeras y no llegan a producir cambios en la célula gracias a que el sistema de reparación actúa, sin embargo, cuando hay un exceso de mutaciones, se incrementa la posibilidad de que el sistema de reparación no funcione correctamente y por lo tanto conduce a una transformación de la célula.

Por consiguiente, se puede concluir que el proceso carcinógeno surge de las múltiples mutaciones y daño del ADN que se producen en la célula, además del fallo en los sistemas de reparación del material genético, produciendo una serie de eventos que terminan con la transformación de la célula en cáncer. (Alvarado Güémez, 2010). Es importante mencionar que varias de las neoplasias en humanos están asociadas con las translocaciones a través de la activación de oncogenes.

Gutiérrez *et al.* (2016) explican en su revisión en donde estudian en detalle las implicaciones del estrés oxidativo y el daño en el ADN que implica a la reproducción de la carcinogénesis que las especies altamente reactivas como el radical hidroxilo ($\bullet\text{OH}$), causan oxidación en el ADN, mientras que el peroxinitrito (ONOO^-) causa tanto oxidación como nitración en las bases nitrogenadas.

La vida media del $\bullet\text{OH}$ es muy corta, por lo que todavía no se sabe el mecanismo exacto por el cual este radical llega hasta el ADN. Necesariamente tendría que generarse cerca del ácido nucleico para lograr oxidarlo, mientras que el ONOO^- difunde con facilidad en las membranas, por lo que resulta más comprensible su efecto sobre las bases nitrogenadas, esto aunado a que es una de las principales especies reactivas generadas en procesos inflamatorios (Alvarado Güémez, 2010, p. 12).

Por otra parte, García *et al.* (2015) mencionan que la reacción que se produce del peróxido de hidrogeno (H_2O_2), en presencia de sulfato, induce al daño del ADN al fragmentar los cromosomas,

Por ello se estudia la interacción de los RL con el ADN, ARN, proteínas y otras biomoléculas.

Gutiérrez *et al.* (2016) indican que la modificación oxidativa de estas moléculas genera el desequilibrio de la homeostasia celular, lo que deriva en carcinogénesis. Es valioso explicar sobre la presencia de modificaciones oxidativas en la mayoría de los nucleótidos, por ello es importante los biomarcadores de daño oxidativos y carcinogénesis debido a que tienen la particularidad de tener una alta mutagenicidad. Existen aductos en el ADN como la 8-dihidro-2'-desoxiguanosina (8-OH-Dg), que durante los últimos años se ha utilizado como un biomarcador oxidativo. (Alvarado Güémez, 2010). Por otro lado, García Uribe, Marquéz Lázaro y Viola Rhenals (2015) exponen:

Se ha visto que la transversión GC→TA se relaciona con la presencia de 8-OH-dG en oncogenes como *rasy* en genes supresores de tumores como *p. 53*, tanto en cáncer hepático como de pulmón, algunos autores han propuesto que la simple presencia de 8-OH-dG en el DNA es suficiente para propiciar la formación de tumores. En cuanto a los genes supresores de tumores, se mencionó que para que el producto de dichos genes influya en un proceso carcinógeno es necesario que los dos alelos sufran mutaciones o eliminaciones. Varios grupos de investigación han demostrado que el NO• y sus derivados modifican postraduccionalmente a los residuos funcionales de algunas proteínas como *p.53*, que son fundamentales para conferir la actividad (p. 30).

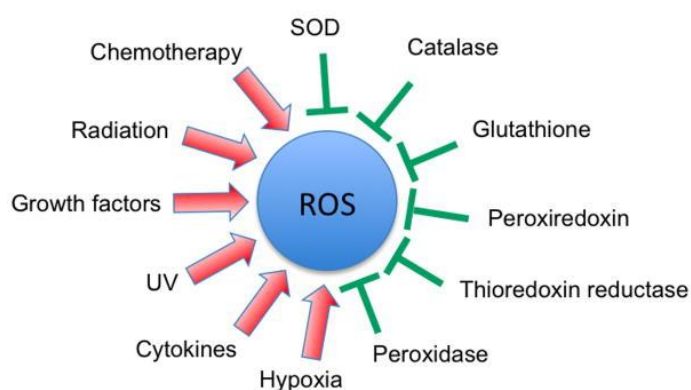


Figura 1 Activadores e inhibidores de la producción de especies reactivas de oxígeno

Fuente: Reuter *et al.*, 2010.

Las ROS están involucradas en un amplio espectro de enfermedades, incluida la inflamación

crónica (Tabla 1) y en una amplia variedad de cánceres diferentes.

Tabla 3 *Enfermedades y cáncer que se han relacionado con especies reactivas de oxígeno*

Enfermedad	Cáncer
Síndrome de dificultad respiratoria aguda	Cáncer de Vejiga
Envejecimiento	Tumor Cerebral
Alzheimer	Cáncer de mama
Aterosclerosis	Cáncer de Cuello Uterino
Cáncer	Cáncer de Estómago
Enfermedad cardiovascular	Cáncer de Hígado
Diabetes	Cáncer de Pulmón
Inflamación	Melanoma
Enfermedad Inflamatoria Articular	Mieloma Múltiple
Enfermedad Neurológica	Leucemia
Obesidad	Linfoma
Párkinson	Cáncer Oral
Fibrosis Pulmonar	Cáncer de Páncreas
Artritis Reumatoide	Cáncer de Ovarios
Enfermedad Vascular	Cáncer de Próstata

Fuente: Reuter *et al.*, 2010.

Promoción de tumores.

En esta segunda fase después de la modificación oxidativa del ADN, los RL toman mayor relevancia como moduladores de la promoción de los tumores. Así lo refieren García *et al.* (2015), quienes explican que la promoción consiste en la activación de las vías de señalización que controlan la proliferación, ciclo celular, apoptosis o la síntesis de proteínas de protección como las proteínas antioxidantes. Varios agentes promotores de tumores regulan estas vías, entre ellos están

las especies reactivas de oxígeno, así como los productos de la lipoperoxidación.

Se desconoce como los RL producen la promoción de tumores, se conoce que existe procesos genéticos y epigenéticos. La estimulación de un estado celular prooxidante permite la alteración de los alelos de los genes o la actividad defectuosa de varias proteínas de señalización debido a un cambio oxidativo en los grupos sulfhidrilo. Todo esto ocasiona una alteración en la célula. (Alvarado Guemez, 2010)

Como ejemplo de lo anterior, Jaramilo y Valdivia (2016) mencionan una proteína que tiene un papel fundamental en la carcinogénesis, esta se llama la proteína cinasa C (PKC), su función es mediar la activación de las vías comprometidas en la proliferación, diferenciación y transformación de los oncogenes. La PKC en algunas situaciones es regulada por la oxidación directa de las cisteínas, en cambio, el H₂O₂ cambia su función normal al redistribuir la PKC. Las proteínas c-jun y c-fos también se ven modificadas por los ROS e influyen en la progresión de tumores. Estos dos son parte del factor de transcripción AP-1, que ha sido considerado un factor de transcripción modificado en diferentes tipos de cáncer, debido a que regula la expresión de genes encargados de la fase de proliferación celular.

Existen varios factores de transcripción que se ven afectados por los RL y que tienen repercusiones en el cáncer, por ejemplo, el factor nuclear κ B (NF- κ B), el cual regula la expresión de varias proteínas involucradas en las vías de supervivencia y muerte. Una particularidad del NF- κ B es que genera un incremento de la producción de proteínas antiapoptóticas como, por ejemplo, Bcl-2 y FLIP. Además de que se ha observado en diferentes tipos de cáncer. (Alvarado Güémez, 2010).

Por esto, el factor NF- κ B se estudia para que en el futuro se pueda controlar la parte molecular del cáncer, esto porque es el responsable de la resistencia a terapias anti-cáncer en varios tipos de tumores. Además, con el estudio de Alvarado Guemez (2010) se puede concluir que la cadena respiratoria mitocondrial, la xantina oxidasa, el óxido nítrico y la NADPH oxidasa son especies reactivas que ayudan a la promoción y progresión de tumores, esto sucede cuando los sistemas endógenos que generan estas especies reactivas se activan.

Además, Da Costa, Badawi y Sohemi (2012) indican la existencia de evidencia de enzimas que participan en la carcinogénesis. Estos sistemas enzimáticos producen RL y son regulados por vías

de señalización que dependen de la demanda fisiológica para activarse o inhibirse. Sin embargo, hay varias vías endógenas que también generan ROS.

Entre las vías endógenas mencionadas en el párrafo anterior, se puede mencionar el sistema de las ciclooxigenasas (COX). Díaz, Escobar, Pizarro (2013) plantean que esta vía está formada por tres enzimas que aceleran el cambio de ácido araquidónico en prostaglandina H₂, el ácido araquidónico es un ácido graso poliinsaturado, que al metabolizarse crea la vía de la Lipooxigenasa y forman las prostaglandinas, lo que pone a las COX como enzima fundamental en los procesos inflamatorios. Asimismo, señalan:

En estudios recientes se ha corroborado la participación de la COX en la carcinogénesis, por ejemplo, la inhibición de la COX-2 suprimió la poliposis intestinal, que permite el desarrollo del cáncer de colon. Otro estudio llevado a cabo en ratones genéticamente modificados deficientes de COX-1 y COX-2, (cox1^{-/-}, cox2^{-/-}) mostró una reducción en la diferenciación epidérmica y en la promoción de tumores de piel. Por otra parte, la iNOS produce cantidades micromolares de NO•, y se ha demostrado que es una enzima involucrada también en procesos carcinógenos mediados por inflamación crónica (Díaz *et al.*, 2013, p. 5).

Progresión de los tumores.

Durante la fase de progresión siguen presentes varios de los eventos que se presentaron en la etapa de promoción, pero de manera exacerbada, En el ensayo clínico de Carvajal (2019) durante la mutación de los oncogenes, los ROS tienen un efecto a nivel del genoma que produce su rearreglo, como consecuencia sucede la progresión del tumor. Se evidencia la participación de los RL en la progresión del tumor, porque en los estudios donde se utilizan tratamientos antioxidantes como el glutatión (GSH), se ha observado que cuando se estimula la producción de GSH se logra inhibir la progresión maligna del papiloma carcinoma escamoso invasivo en animales, mientras que si se inhibe la salida de GSH incrementa la progresión del tumor.

Respecto a la metástasis, Kumari, Badana y Mohan (2018) expresan que es un hecho bien conocido que la metástasis requiere una transición mesenquimatoso endotelial, pérdida de la adhesión célula-célula, disociación de la célula cancerosa del sitio primario y daño de la membrana basal. Además, se ha demostrado que ROS regula numerosas rutas de señalización (por ejemplo,

las rutas MAPK y PI3K/Akt) y actividades transcripcionales para mejorar la migración e invasión de células cancerosas.

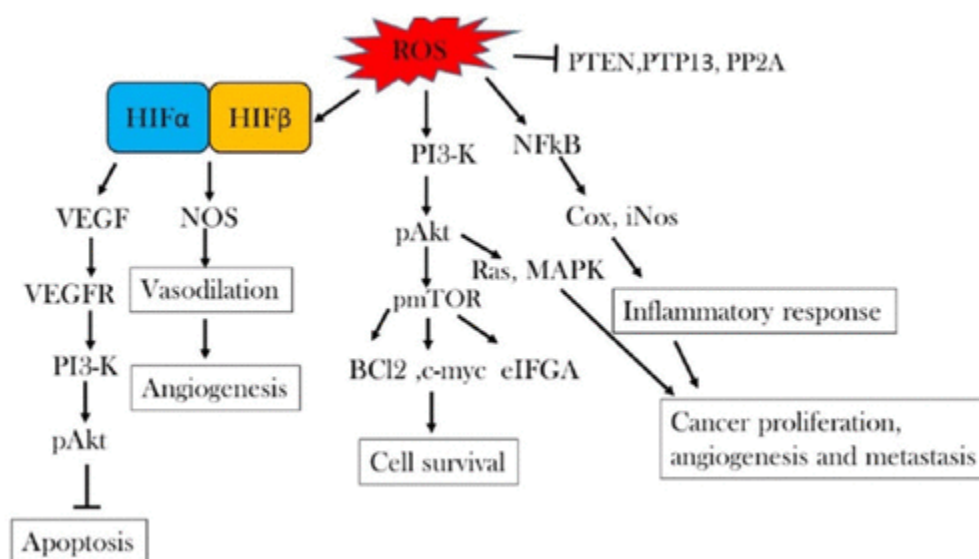


Figura 2 Papel de ROS en la transducción de señales

Fuente: Kumari, 2018.

Los ROS inducen la activación de la señalización de supervivencia de PI3K/AKT/mTOR y conducen principalmente a la activación de 2 vías de señalización: Ras-MAPK que produce proliferación celular y PI3K-Akt-eNOS que produce modulación metabólica y supervivencia celular. La hipoxia provoca la activación de HIF α -HIF β que activa todavía más el VEGF, un factor de crecimiento angiogénico. En las células cancerosas ROS, la alta concentración de ROS activa la vía de supervivencia e inactiva la vía PTEN que inicia la apoptosis. ROS indica especies reactivas de oxígeno; PTEN, fosfatasa y homólogo de tensina; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular (Kumari *et al.*, 2018).

Inflamación, radicales libres y carcinogénesis

García, Agüero, Parra, Santos (2010) Las bacterias, virus y otros microorganismos provocan un proceso infeccioso, traducido en signos y síntomas que como resultado causan inflamación. Gutiérrez *et al.* (2014) describen que una medida de defensa para eliminar al agente agresor y a las células dañadas es la explosión oxidativa en la que estas células generan radicales libres de oxígeno y nitrógeno. Sin embargo, hay un daño en las células epiteliales y del estroma, porque no es un

efecto localizado, sino que se expande más allá de la zona afectada.

En estudio observacional analítico, retrospectivo de corte transversal, tipo caso/control, publicado por González, Arpa, González, Pérez (2009) explican que, una vez iniciado el fenómeno de estrés oxidativo, no hay manera de detener el daño molecular. Por lo tanto, se presenta prácticamente en todas las moléculas como en ADN, proteínas y lípidos, los cuales, de una u otra forma, influyen en el proceso carcinogénico. Además, se ha comprobado que cuando hay una sobrecarga oxidativa en diversas patologías, ese vuelve el principal factor en la generación de tumores malignos.

En cuanto a este proceso, Reuter *et al.* (2010) indican que las células inflamatorias también producen mediadores solubles como los metabolitos del ácido araquidónico, las citocinas y las quimiocinas que actúan llamando más células inflamatorias al sitio del daño y produciendo más RL.

Estos mediadores clave pueden activar las cascadas de transducción de señales e inducir cambios en los factores de transcripción, como el factor nuclear kappa B (NF- κ B), el transductor de señal y el activador de la transcripción 3 (STAT3), el factor inducible por hipoxia-1 α (HIF1- α), la proteína activadora 1 (AP-1), el factor nuclear de las células T activadas (NFAT) y el factor 2 relacionado con NF-E2 (Nrf2), que median las respuestas inmediatas al estrés celular (figura 3), inducción de ciclooxigenasa-2 (COX-2), óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), expresión aberrante de citocinas inflamatorias [factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina-1 (IL-1), IL-6 y quimiocinas [IL-8 (Reuter *et al.*, 2010, p. 3).

Además, se ha informado que el receptor 4 de quimiocinas CXC (CXCR4)], así como las alteraciones en la expresión de microARN específicos, desempeñan un papel en la inflamación inducida por el estrés oxidativo. Este ambiente inflamatorio/oxidativo sostenido conduce a un círculo vicioso que puede dañar las células epiteliales y estromales vecinas sanas y, durante un periodo prolongado, puede provocar carcinogénesis (Reuter *et al.*, 2010).

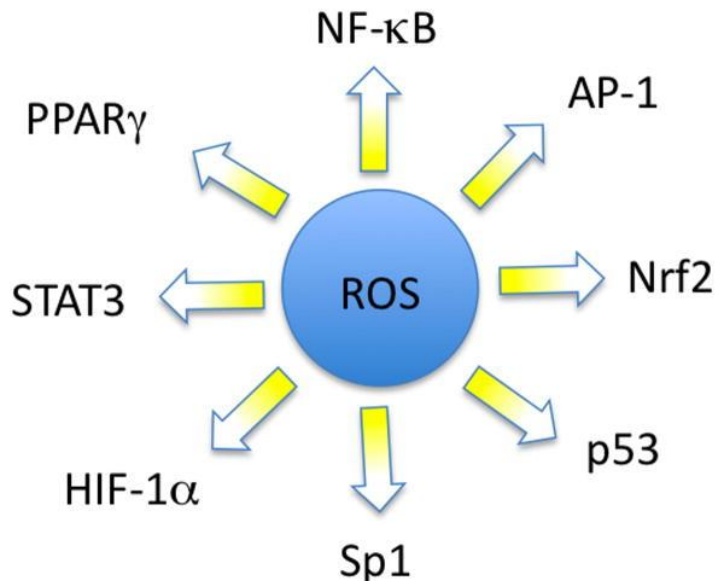


Figura 3 Representación esquemática de varios factores de transcripción modulados por especies reactivas de oxígeno

Fuente: Reuter *et al.*, 2010.

Según García Uribe, Marquéz Lázaro y Viola Rhenals (2015):

La carcinogénesis es un proceso dividido principalmente en tres fases: iniciación, promoción y progresión (Figura n.º 4). Los radicales libres juegan un papel importante en cada fase induciendo mutaciones genéticas y activando vías de señalización que promueven la proliferación y supervivencia celular. Por un lado, durante la fase de iniciación, los radicales libres contribuyen a la transformación celular a través del daño oxidativo del ADN, anulación de los mecanismos de muerte celular programada y promoción de la expresión de oncogenes. Los radicales libres pueden activar señales que controlan pasos fundamentales de la apoptosis, el exceso de estrés oxidativo genera productos que pueden unirse a residuos tiol o cisteína de las caspasas y al receptor CD95/Fas, lo cual lleva a inhibir esta vía de señalización. En esta fase de promoción se produce la expansión clonal de las células inicialmente mutadas a través de la inducción de la proliferación celular y la inhibición de la apoptosis, dando como resultado una lesión identificable en el tejido conocida como tumor primario (pp. 111-112).

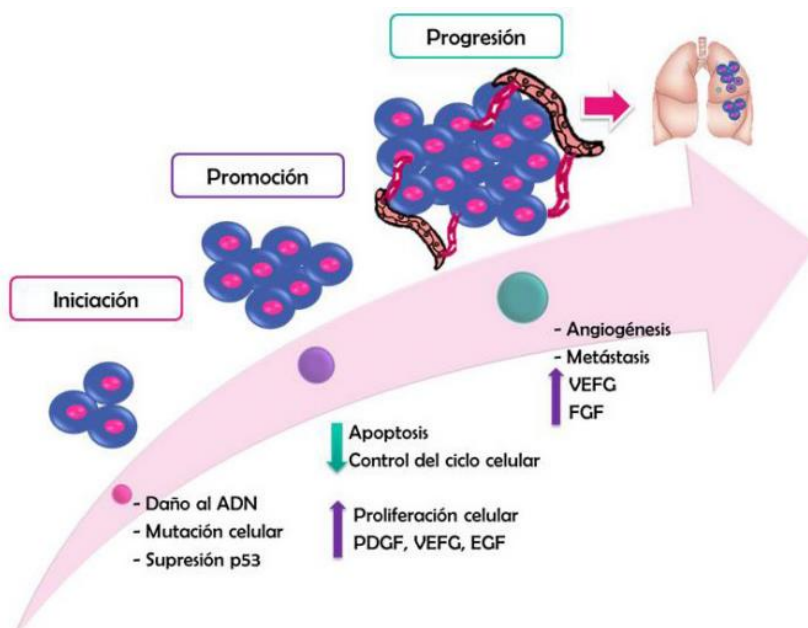


Figura 4 Fases de la carcinogénesis

En la Iniciación se produce el daño al ADN y por lo tanto la mutación celular, durante la promoción las células mutadas se dividen rápidamente por pérdida del control del ciclo celular y disminución de la apoptosis, finalmente en la fase de progresión las células tumorales adquieren habilidad angiogénica y metastásica con lo cual migran y colonizan tejidos distantes.

Fuente: García *et al.* (2015).

Como se mencionó en los párrafos anteriores, el estrés oxidativo desempeña un papel sumamente importante en el desarrollo del cáncer de cualquier tipo en los seres vivos, sin embargo, no es un proceso maligno del todo, ya que en ciertas circunstancias resulta beneficioso en el organismo, por ejemplo, Fernández (2009) en su investigación describe que durante el ejercicio se activan mecanismos reguladores por medio del estrés que se genera durante el mismo. Se pueden mencionar algunos de estos procesos, por ejemplo, la activación de radicales libres, los cuales actúan de manera temporal en los músculos durante el ejercicio y desarrollan su crecimiento y producen antioxidantes.

Se ha comprobado que el estrés oxidativo también desempeña un papel muy importante en la protección de las infecciones y enfermedades. No obstante, García (2012) menciona que el EO a muy largo plazo genera daños a nivel celular, ADN y proteínas del cuerpo, lo cual puede implicar la alteración del metabolismo, así como contribuir con el envejecimiento.

Apoyando el estudio anterior, Mayor (2010) también expresa que el estrés oxidativo puede desencadenar la respuesta inflamatoria que, a la vez, produce más radicales libres que pueden conducir a un mayor estrés oxidativo, creando un ciclo. La inflamación crónica al estrés oxidativo puede conducir a varias afecciones como diabetes, enfermedades cardiovasculares y artritis, entre otras.

Desencadenantes que provocan desequilibrio en el estrés oxidativo

De acuerdo con Viada, Gómez y Campaña (2017) cuando hay un desequilibrio en las células entre los RL y los antioxidantes, se produce el EO. Hay varios factores que nos pueden producir oxidación en el organismo, desde situaciones intrínsecas o extrínsecas.

Uno de los elementos importantes en el estrés oxidativo es el oxígeno. León *et al.* (2018), en su estudio sobre el papel que desempeña el EO en el envejecimiento celular, hablan de lo imprescindible que es el O₂ para la vida, del oxígeno que consumimos, solo el 5% sufre constantemente reducciones donde se producen elementos altamente tóxicos llamados ROS. El O₂ se encuentra de manera estable, sin embargo, por reacciones químicas, enzimáticas, o por radiación, se pueden producir componentes químicos reactivos, RL o prooxidantes que son capaces de formar múltiples reacciones que producen daño al organismo.

En relación con lo anterior, Díaz, Escobar y Pizarro (2013) también dan a conocer que, para la regulación metabólica, transducción de señales, control de tono vascular, recambio celular, activación y desactivación biomolecular, se ocupa un balance oxidativo en el organismo. Si falla el equilibrio entre los oxidantes y los antioxidantes, se aumentará la producción de ROS y de nitrógeno más el debilitamiento del sistema antioxidante, que como consecuencia produce EO.

Como se explicó en el estudio de Gutiérrez, existen biomarcadores que se utilizan para medir el EO, pero también existen productos de reacciones oxidativas que pueden detectar EO, ya que es bastante difícil medir los RL directamente. Entre los productos que se pueden medir se encuentran: la peroxidación lipídica, oxidación del ADN, u oxidación de proteínas (Guerra, 2010). Los radicales son átomos o grupos de átomos que tienen un electrón desaparecido porque tienden a robar un electrón a las moléculas estables.

Díaz, Escobar y Pizarro (2013) mencionan que este robo de electrón sucede para lograr una estabilidad electroquímica, como ya mencionamos anteriormente, estos son moléculas inestables,

reactivas, orgánicas e inorgánicas y se pueden formar por radiación ionizante. Cuando ya se logró robar el electrón, la molécula se vuelve un RL por tener un electrón desapareado, comenzando una reacción en cadena que empieza a destruir las células

A pesar de que los RL duran microsegundos, tienen la capacidad de reaccionar con todo lo que está a su alrededor, dejando como consecuencia el daño a membranas celulares y a moléculas, Estos son internamente tóxicos. Los RL cumplen funciones importantes, y por lo tanto nuestro cuerpo los produce en cantidades determinadas, de hecho, cuando ocurre un proceso infeccioso y ultimadamente una inflamación, nuestro cuerpo los fabrica para combatir contra estas complicaciones. (Díaz *et al.*, 2013)

Por ejemplo, la acción de los antioxidantes, con este fin, el cuerpo produce unas enzimas que son las encargadas de neutralizarlos. Respecto a la formación de RL para combatir bacterias y virus, León *et al.*, (2018) dicen que para prevenir patologías crónicas y procesos infecciosos se ocupa de las habilidades del cuerpo humano para luchar contra los efectos perjudiciales asociados a sobreproducción de RL. Estos se forman durante la fosforilación oxidativa, en el cual interactúan dos fases que tienen lugar en la mitocondria. La primera fase se llama exergónica, en el cual el O₂ es el aceptor final de los electrones que se obtienen de los nutrientes luego de liberar los átomos de hidrógeno. La segunda fase se llama fosforilación que presenta características endergónicas, en este proceso se agrega un grupo fosfato de ADP para resintetizar ATP, para realizarlo se utiliza la energía libre de la oxidación.

A la vez, es importante recordar lo que Díaz, Escobar y Pizarro (2013) explican sobre los antioxidantes, estos evitan la oxidación de otras moléculas producida por los RL, la manera en que lo logran es por medio de la liberación de electrones en la sangre que son captados por RL, manteniendo su estabilidad. Los procesos químicos de los RL se dan incesantemente en las células de nuestro cuerpo y son esenciales para la salud, pero siempre es importante que sean regulados por medio de una protección antioxidante. Una falla en la protección antioxidante produciría una inestabilidad que podría causar efectos, por ejemplo, para proteger a la hemoglobina de los eritrocitos de una rotura oxidativa, se ocupa de una defensa antioxidante en las células que estén en contacto con el oxígeno.

De acuerdo con Rodríguez *et al.* (2015) en todos estos desencadenantes también es relevante el hecho de que no solo son intrínsecos, sino también extrínsecos, por eso, a estos factores se debe

sumarle la calidad de vida que cada persona posee, ya que desempeña un papel muy importante en este proceso. Se sugiere que existen varios factores que contribuyen a activar estos procesos como la obesidad, dietas ricas en grasa, azúcares, alimentos procesados, la exposición a radiación, fumado, algunos medicamentos, la contaminación, exposición a pesticidas o químicos industriales. Estos y otros pueden aumentar el riesgo de iniciar un proceso oxidativo de manera crónica, lo que desarrollaría algún tipo de patología.

Respecto a los hábitos alimenticios, en el estudio realizado por Mata, Pestana, Lares, Porco, Giacomini, Brito, Castro (2016) se escogieron a 53 individuos sanos con dietas que contenían poca cantidad de frutas, verduras, y un alto consumo de grasas. Durante la investigación se les modificó la dieta, aumentándole la comida sana y disminuyendo la comida con baja calidad nutricional, al final se concluyó que un tipo de dieta basado en bajo consumo de antioxidantes, frutas, verduras ricas en vitaminas y altas en grasas trans y saturadas, aumentaba la producción de EO y por ende la aparición de enfermedades crónicas no transmisibles.

En cuanto al papel de la obesidad, se ha visto que esta aumenta la producción de EO, produciendo que el procesamiento de ácidos grasos libres por la mitocondria creando el desacoplamiento de la misma, y aumentando la liberación de ROS, que eventualmente afecta las células del páncreas ocasionando la disfunción en la secreción de insulina. Por otro lado, este desacoplamiento ocurre en otros tejidos y órganos, favoreciendo la inflamación sistémica y el almacenamiento de tejido graso, produciendo un círculo vicioso entre la obesidad y el EO. (Mata *et al.*, 2016)

Durante los últimos años la obesidad se ha ido incrementado a tal punto que se cree que dentro de una década va a ser una epidemia mundial, por ello, es uno de los principales desencadenantes del EO. En un estudio comparativo hecho por De Tursi *et al.* (2013) donde se compara el EO entre un grupo de población normal y otro grupo con obesidad mórbida. Se utilizaron productos de oxidación celular como marcadores de EO. Durante el estudio se comprobó que los pacientes con obesidad mórbida presentaban valores mayores de EO comparados con los normopeso, inclusive se encontraron diferencias de hasta 20 veces mayor, otro dato interesante es que también se observó la disminución de antioxidantes. Se concluyó que hay una elevada producción de RL, pero no los suficientes antioxidantes para combatirlos.

Se ha vinculado una mala alimentación con la aparición o progresión de enfermedades

neurodegenerativas, como el Alzheimer. Un alto consumo de alcohol, grasas saturadas, carnes rojas y bajas en frutas y verduras, conlleva a obesidad y aumento de los niveles de colesterol, como mencionamos en el párrafo anterior, esto trae como consecuencia la producción de EO que desencadena una serie de eventos degenerativos e inflamatorios. Para evitar la progresión de estas patologías, se ocupa el consumo de grasas derivadas de pescado, frutas, grasas vegetales, inclusive vino tinto y té verde. (Lara, Alanís, Estrada, Mureyko, Alarcón, Ixtapan, 2015)

Otro desencadenante importante es la contaminación ambiental, en un estudio realizado por Romero, Moreno, Manrique, Riojas, Torres, Montoya, Hicks, Segovia, Cardenas, Bárcenas, Barraza (2017) evalúan el EO, la función pulmonar con la exposición a contaminantes atmosféricos en personas con o sin asma. Se escogieron a 314 individuos, de los cuales un 52.5% eran asmáticos y un 47.5% no presentaban asma, se les evaluó la función pulmonar y diferentes marcadores de EO. Se demostró que hay un incremento de los marcadores del EO, como los lipohidroxiperóxidos, los niveles de malondialdehído, y carbonilación de proteínas y a la vez, una disminución de los parámetros de la función pulmonar, tanto en las personas con asma como sin asma, así como un deterioro en la salud de los asmáticos.

En otra investigación de Bello, Rodríguez, Prado, Rivas (2019) se estudia la contaminación por ozono y el EO. El ozono es un potente oxidante que se forma por la radiación solar sobre los gases contaminante, al principio irrita las vías respiratorias, pero con exposiciones prolongadas puede provocar un estado de EO crónico y aumento de la producción de ROS y una deficiencia en la barrera antioxidante, causando una perturbación en procesos metabólicos, señalización intracelular y muerte celular.

Otra causa del EO es el tabaquismo, Campoverde (2019) menciona que el tabaco induce un estado de EO que ocasionan patologías en diferentes órganos, especialmente cardiovasculares y respiratorias. En los fumadores activos se observa un aumento de los marcadores oxidativos. Los componentes químicos que componen un cigarro son los responsables de la alta concentración de RL y de otros oxidantes, causando la mayoría de daño funcional y morfológico de las células. En el pulmón inicia un aumento de células inflamatorias, produce un mal funcionamiento de los neumocitos, pérdida de adherencia y lisis celular, que inclusive puede avanzar a enfermedades pulmonares como el EPOC, enfisema o empeoramiento del asma.

Respecto a la radiación, se ha demostrado que la exposición de la piel a RL afecta la

regeneración de la capa superficial de la piel, al afectar la proliferación de las células madre epidérmicas. La radiación ionizante produce un exceso de RL, que en consecuencia crean complicaciones genéticas y moleculares, que genera daño histológico a tejidos y órganos. También es importante mencionar que la radiación ionizante puede eventualmente generar cáncer, en donde el EO tiene un papel importante, por el daño que se les produce a las células y al ADN. (López, Aréchiga, Bañuelos, Barbosa, Sánchez, Lazarova, 2012)

Patologías que están asociadas al estrés oxidativo

Según Delgado y Martínez (2011) los RL están involucrados en varios procesos fisiopatologías patologías. En la actualidad, se acepta la relación que existe entre el estado de salud de las personas y la concentración de RL.

Algunas de las patologías que se pueden mencionar se encuentra que el EO también se ve implicado en enfermedades neurológicas de forma importante. Como mencionan Díaz y González (2016) para llevar a cabo los procesos fisiológicos más básicos, el sistema nervioso central consume grandes cantidades de oxígeno, esto implica una generación elevada de radicales libres. Hay factores que hacen que el SNC se vea más expuesto a los efectos dañinos de los ERO, como, por ejemplo, la disminución de los antioxidantes, una alta concentración de ácidos grasos poliinsaturados y reducción de algunos antioxidantes por la actividad de la barrera hematoencefálica.

Estrés oxidativo y enfermedad de Alzheimer.

Según Jiménez, Navarro, Peralta y Jabbour (2012) con los años se han hecho más investigaciones que estudian diversas enfermedades, incluido el envejecimiento tisular y su relación con las reacciones oxidativas. Como mencionan Perry *et al.* (2013), uno de los rasgos más tempranos que se presentan en la enfermedad de Alzheimer es la presencia del estrés oxidativo, lo cual es sumamente importante para desarrollar terapias basadas en este criterio. Aun se posee muy poca claridad sobre cómo este proceso logra intervenir en el desarrollo de esta patología y cómo se establece la misma. Este es un tema muy complejo, ya que diversos procesos están implicados en la fuente final para generar el estrés oxidativo y moléculas tóxicas.

Por otra parte, Jiménez, Navarro, Peralta y Wadih (2012) mencionan que el primer daño que se produce para desarrollar la enfermedad de Alzheimer es la afectación oxidativa y el aumento de proteínas oxidativas; este daño fue demostrado por Earl Stadtman y sus colaboradores. Anterior a estos estudios, también se demostró en diversos trabajos los efectos que poseen los antioxidantes como la estimulación del ciclo de pentosas fosfato y los daños en células no nerviosas, en los que se mostró que estos cambios que ocurren de manera temprana en Alzheimer se relacionan con la existencia de fallos en la reversión de procesos oxidativos.

El cerebro es uno de los órganos con alta demanda de oxígeno y posee abundantes células lipídicas, las cuales son muy sensibles al proceso de peroxidación. Se conoce también que el líquido cefalorraquídeo es incapaz de unirse a los iones de hierro que se encuentran liberados. Esto produce como efecto un órgano con mayor daño y susceptibilidad por medio de distintos mecanismos como el aumento de Ca^{2+} libre intracelular, la liberación de aminoácidos excitadores y la neurotoxicidad que en final producen un serio daño cerebral (García y Saldaña, 2012).

Además, García (2016) indica que existen diversos tipos de fuentes como las especies reactivas de nitrógeno, las cuales incluyen óxido nítrico y peroxinitrico. Estos funcionan como moduladores que perjudican de manera importante el cerebro esto porque son muy reactivos con ácidos nucleicos, lípidos proteínas, entre otras moléculas.

Por otro lado, el criterio de Huang (2016) se fundamenta en que el daño de las neuronas en el Alzheimer se produce por la disfunción que existe en la mitocondria, la activación de la transición de su permeabilidad, la excitotoxicidad, la producción deteriorada de trifosfato de adenosina y la homeostasis de calcio alterada. Todo este proceso implica degeneración neuronal, que se encuentra ampliamente asociada con la producción de especies reactivas de oxígeno.

Enfermedad de Parkinson.

Está demostrado que los niveles en cantidad menor a la normal de Glutation (GSH), la alteración del complejo I mitocondrial, aumento de los productos derivados de la peroxidación lipídica, aumento del depósito de hierro, se relacionan de manera estrecha con la enfermedad de Parkinson (Blesa *et al.*, 2015). Como se mencionó, estos niveles de GSH disminuidos se correlacionan con la elevada peroxidación lipídica, esto se presenta por la ascendencia de los niveles de malonildialdehído presentes en la sustancia negra de pacientes con enfermedad de Parkinson. Por

lo tanto, se deduce que el sistema enzimático antioxidantes por excelencia de la célula la cual es capaz de inactivar radicales libres de oxígenos, además de reparar moléculas oxidadas es la GSH (Guerrero y Fraile 2011).

Recientes investigaciones proponen que todo el proceso del envejecimiento celular se produce de manera inicial en la mitocondria, esto siempre según los fenómenos oxidativos. Se han visto alteraciones en el complejo I mitocondrial en las células presentes de la sustancia negra, lo cual deja en evidencia el papel tan importante que desempeñan los RLO en el desarrollo de Párkinson, ya que es en la mitocondria donde se produce la mayor cantidad de procesos oxidativos (Larumbe, 2011).

Según Blesa *et al.* (2015) el Parkinson a nivel celular se encuentra estrechamente relacionado con las especies reactivas de oxígeno, llevando a la neurona a ser vulnerables por el fallo que existe en estos procesos celulares normales que se producen en el envejecimiento. Todo esto contribuye, además de la alteración del metabolismo de catecolaminas, modificaciones en la función de la cadena transportadora de electrones mitocondrial o con la mejora de la deposición de hierro en el SNpc.

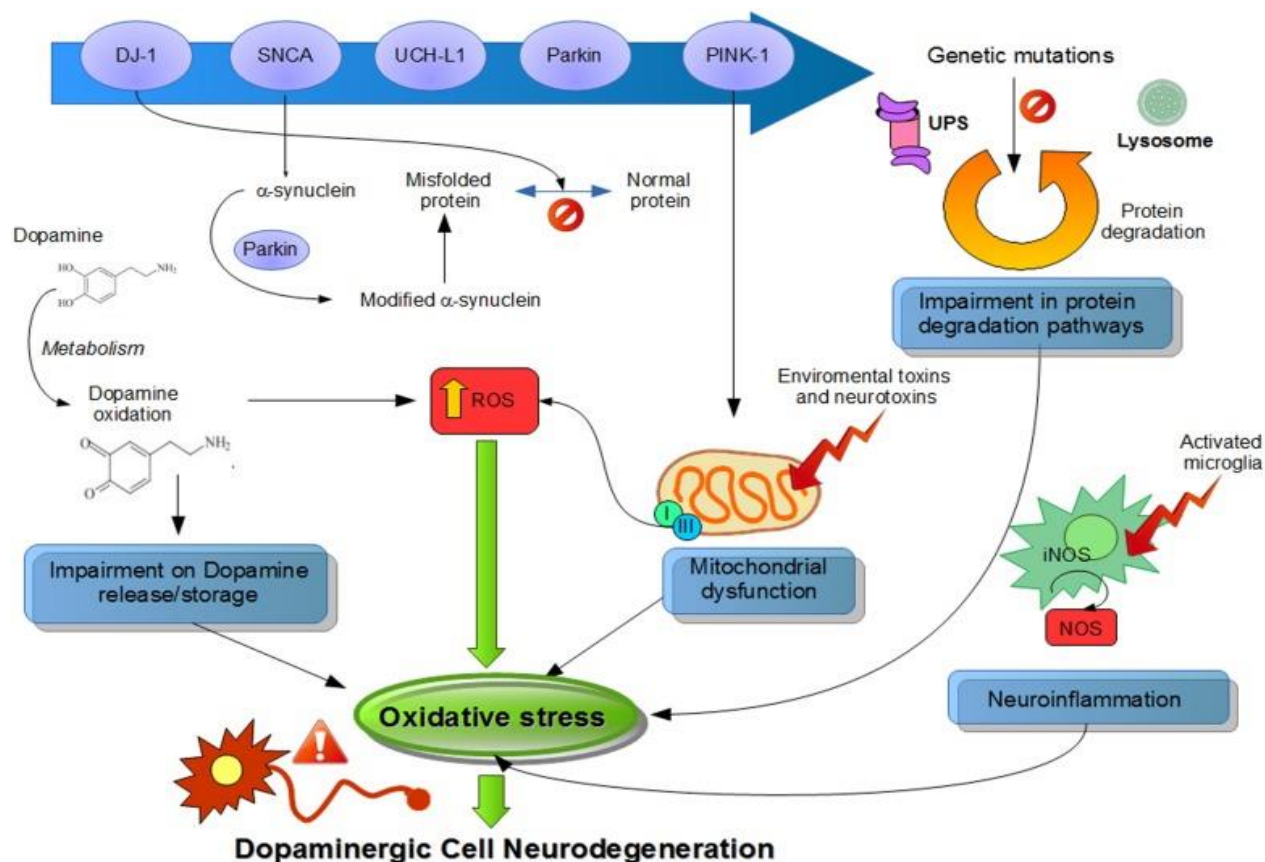


Figura 5 Procesos fisiológicos sugeridos relacionados con la patogénesis de la enfermedad de Parkinson (EP)

Fuente: Reuter *et al.*, 2013.

La enfermedad de Parkinson posee diferentes vías que modifican la composición genética que se relacionan con esta patología y aumentan el EO. Todo esto es lo que da como resultado un daño y deterioro en la mitocondria y el plegamiento de las proteínas.

Las especies reactivas de oxígeno pueden aumentar debido a la inhibición del complejo I que asciende la oxidación del metabolismo de dopamina reactivo. La función deteriorada por la UPS se debe al aumento del estrés oxidativo, ya que se produce una degradación en las proteínas mal plegadas o dañadas y esto acorta la supervivencia celular. La función de la mitocondria se puede ver alterada por las toxinas ambientales que la deterioran, esto conlleva a un aumento de los radicales libres y la agregación de proteínas que incluyen al α -sinucleína. La disminución de la producción de ATP, junto a la inhibición del complejo I, llevan al daño y muerte de células y, por ende, a la disfunción mitocondrial como final; a esto se le agrega la activación de los mecanismos

neuroinflamatorios. Es por este motivo que todos estos procesos que afectan la degeneración dopaminérgica son atribuibles al estrés oxidativa (Blesa *et al.*, 2015).

Envejecimiento.

Se ha demostrado a lo largo de los años que el EO tiene un papel esencial en el envejecimiento prematuro de las células, por ello durante la última década se han hecho más investigaciones para tratar y solucionar el envejecimiento prematuro que producen los RL.

Gosh, Larrondo, Araya, Honeyman, (2010) mencionan que existe el envejecimiento intrínseco y extrínseco, el primero ocurre con el paso del tiempo, el segundo es un envejecimiento prematuro que ocurre por diversos factores, por ejemplo, la radiación, tabaquismo, contaminación y EO. El balance entre ROS y antioxidantes se ve afectado por la edad, entre más edad, mayor cantidad de especies reactivas de oxígeno, esto trae como consecuencia la activación de diferentes vías MAPkinasa encargadas del incremento de la producción de matriz-metaloproteinasas, que su función es degradar el colágeno de la piel humana.

Como ya mencionamos, la mitocondria es una de las principales fuentes productoras de RL, pero también se ve afectada por ellos. Los ROS producen mutaciones en el ADN que se acumulan en las mitocondrias, esto conlleva a errores en la codificación de polipéptidos mitocondriales y eventualmente a deficiencias en la fosforilación oxidativa y el traspaso de electrones. Otro factor que influye en el envejecimiento, es la respiración mitocondrial y sus moléculas que se ven afectados con el paso de la edad, disminuyendo en diferentes tejidos, como el corazón, hígado, o musculo esquelético. (Gosh *et al.*, 2010)

También podemos mencionar el envejecimiento cardíaco que se produce por el EO, Martín y Gredilla (2017) nos explican que existes diversas causas que pueden causar enfermedades cardíacas, pero el envejecimiento es la causa principal y la más importante para las patologías cardíacas. El corazón es un órgano que presenta las características de ser altamente aeróbico y posmitotico, por esta razón para su correcto funcionamiento, necesita de una dependencia muy alta de las mitocondrias, ya que estas aseguran la supervivencia de los cardiomiocitos y son esenciales para cubrir el consumo elevado de energía por parte del miocardio. A partir de la fosforilación oxidativa que ocurre en las mitocondrias, se produce ATP que el corazón consume. Fisiológicamente el 20-30% del volumen de los cardiomiocitos está compuesto por mitocondrias,

pero cuando hay demanda energética, estos valores pueden aumentar.

El EO también se ve asociado a la Sarcopenia durante el proceso de envejecimiento, todavía se desconoce la etiología de esta enfermedad, sin embargo, se ha visto que el EO es parte de los mecanismos que pueden producirla. Con la edad se producen más ROS que provocan daños oxidativos a nivel macromolecular. Este desequilibrio se produce en los diferentes tejidos del cuerpo humano, que además de Sarcopenia, también puede dar lugar a patologías neurodegenerativas. La producción de O₂ y óxido nítrico por parte del músculo esquelético en reposo es normal, pero durante el movimiento se incrementa la producción, esto activa vías de señalización redox, alterando los reguladores citoprotectores celulares que se encuentran en los tejidos que protegen contra el daño oxidativo. (Andrade, 2015)

Enfermedad renal.

García (2014) expresa que existe un balance entre oxidante y antioxidante que al alterarse desarrolla un trastorno renal, esto se demuestra en un gran número de investigaciones. Por lo tanto, tiene la importancia terapéutica necesaria para el tratamiento tanto curativo como preventivo de las enfermedades renales. Saldaña, García, Enamorado y García (2014), en su revisión sistémica de ensayos aleatorios, comparten que en el momento de investigar sobre el papel de los trastornos renales, siempre está presente el desequilibrio oxidativo como proceso fisiopatológico que predispone a este daño renal. La generación excesiva de especies reactivas de oxígeno puede estar vinculada por desencadenantes tóxicos e isquémicos que producen daño a nivel tubular de forma aguda, además de procesos inmunológicos que perjudican el glomérulo. Se ha demostrado que la causa principal de morbilidad en la población que está en diálisis y con este proceso de estrés oxidativo poseen mayor índice para el desarrollo de arteroesclerosis.

Según Escrivá López (2015) por diversos factores aquellos pacientes con insuficiencia renal son más susceptibles a que haya un desequilibrio en la reacción de reducción-oxidación y se incrementa la producción de RL y otras toxinas oxidantes. Heredia, Fernández, Rodríguez y Ballesteros (2012) mencionan que los pacientes que se encuentran recibiendo hemodiálisis (HD) presentan déficit de vitaminas como la E, el ácido ascórbico, glutatión y minerales, por lo tanto, en este estado de malnutrición afecta el estado de defensa antioxidante.

Se sabe que la HD produce por sí solo efectos secundarios en el paciente y, aunque su función

principal es eliminar las sustancias tóxicas del organismo, reemplazando así la función renal, no logra corregir en su totalidad la toxicidad urémica.

Hipertensión arterial.

Recientemente, se ha considerado que la HTA esencial es un síndrome de anormalidades metabólicas y estructurales. En el proceso fisiopatológico del desarrollo de hipertensión se ha encontrado relación con las alteraciones metabólicas que indican la activación de especies reactivas procedentes del oxígeno (Ponce, 2014).

Como refieren Oré *et al.* (2013) existe una gran disminución de liberación de óxido nítrico mediada por el EROs, esto en la remodelación cardiovascular y en la vasculatura renal. Los marcadores biológicos de estrés oxidativo sistema se encuentran aumentados en la hipertensión humana. De esta manera, para mejorar las funciones tanto vasculares como renales, se brinda como tratamiento con superóxido de dismutasa (SOD) y algunos otros antioxidantes.

Según Oré *et al.* (2013) la HTA esencial las defensas antioxidantes se disminuyen y aumenta los EROs, esto por el estrés oxidativo presente que también desencadena el incremento de las sustancias reactivas del ácido tiobarbiturico (TBARS) en la concentración sanguínea. Esto indica la disminución de los antioxidantes y sus actividades en la sangre total de las enzimas superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (Gpx) y catalasa. Así mismo, estudios realizados por Ward y colaboradores observaron que una disminución de Vitamina E y glutión por ejemplo, podía aumentar el daño oxidativo que se sufre en la hipertensión.

La disfunción endotelial es uno de los factores por los que se produce varias de las enfermedades cardiovasculares, incluida la HTA. Los ROS formados por un aumento del proceso proinflamatorio, de la actividad protrombotica y el deterioro de las acciones del endotelio en la vasodilatación producen daño endotelial que inicia una serie de eventos que finalmente terminan en un estado de inflamación vascular. (Ponce *et al.*, 2014)

Diabetes Mellitus.

Como mencionan Calderón, Muñoz, Quintanar (2013) la diabetes mellitus es una de las patologías con mayor importancia en el mundo y, por ende, se encuentra entre las enfermedades crónicas con mayor tasa de mortalidad. Como se conoce, esta enfermedad se produce cuando hay

una incapacidad por parte del páncreas de sintetizar la insulina requerida por el organismo humano.

La hiperglicemia llega a producir daño en órganos y células que son independientes del uso de la insulina para la entrada de la glucosa como las células endoteliales, renales, neuronas y otras. De esta manera, se podría explicar los mecanismos por los cuales se puede desarrollar hiperglicemias y la DM en general (Calderón *et al.*, 2013).

Para describir el proceso por el cual el EO está involucrado, Elejalde Guerra (2011) describe que la glucosilación no enzimática de proteínas se produce gracias a los altos niveles de glucosa, lo que altera la función de las proteínas y su estructura. Se ha observado que, en los estados diabéticos con altos niveles de glucosa, los antioxidantes se encuentran disminuidos, pero, además de esto, la autooxidación de azúcares lo que origina es RLO a niveles muy altos en la presencia de metales de transición. La vía del poliol se ha visto que está involucrada con la hiperglicemia, con su activación se ve disminuido el NADPH y los niveles de glutatión, afectando la función de las células afectadas por la DM, incrementando el EO.

Cruz Hernández *et al.* (2011) investigaron las complicaciones crónicas derivadas del estrés oxidativo, en los pacientes que sufren de diabetes mellitus. En esta encontraron que la hiperglicemia que se mantiene de manera continua y crónica en estos pacientes está estrechamente relacionada con el aumento de los radicales libres de oxígeno y nitrógeno y a esto se le suma que no existe en estos individuos una autorregulación. Por lo tanto, las antioxidantes fisiológicos están ausentes o abolidos, lo que provoca este estado de estrés oxidativo significativo en esta patología.

De esta manera, este EO contribuye con el deterioro en el organismo de los diabéticos desarrollando retinopatías, nefropatías, la neuropatía diabética y, además de esto, las malformaciones durante el embarazo de la mujer diabética, sin mencionar las demás afectaciones multiorgánicas que esta enfermedad produce (Cruz Hernández *et al.*, 2011).

Patología Ocular.

El EO se ve asociado a múltiples enfermedades oculares, Santana (2017) sugiere que las células corneales son susceptibles a sufrir daño por EO por la alta tensión y metabolismo del oxígeno, además de la exposición a la luz. El aumento de los ROS produce daño en la capa superficial anterior del ojo, también influye el consumo de tabaco y la radiación ultravioleta. El EO es parte de los mecanismos fisiopatológicos relacionados con la degeneración, inflamación o metabolismo

de las patologías de la superficie corneal.

También se ha visto una relación entre la HTA, el estrés oxidativo y las enfermedades oculares. Durante la hipertensión arterial hay aumentos de la actividad NADPH oxidasa, un incremento en la isoforma endotelial de la enzima óxido nítrico sintasa, así como de la expresión proteica de sus isoformas, produciendo una acumulación de EO local en el globo ocular. (Santana, 2017)

Las cataratas es la principal causa de ceguera a nivel mundial, por ello la importancia de nuevos tratamientos. En los últimos años se ha investigado sobre la relación del EO y esta enfermedad, la principal complicación es que el cristalino se encuentra ubicado en una zona rica de ROS que se crean por la acumulación del oxígeno local, la exposición a la luz y la actividad de las células epiteliales del cristalino. Se ocupa un adecuado equilibrio redox para un buen funcionamiento del cristalino, pero exposición crónica a los efectos toxicos del daño oxidativo pueden perjudicar el cristalino y causar cataratas. (Ferrer, Martínez, Leroy, Thndiwe, 2009)

Enfermedad Hepática.

Un órgano importante que se ve afectado por los RL es el hígado. Sim embargo un dato importante, es que para que haya daño se ocupa células proinflamatorias, ROS, más un alto consumo de alcohol u otras patologías hepáticas, con una disminución de antioxidantes, todo esto incrementa la peroxidación lipídica al punto de elevar la presión sanguínea portal, que en estados avanzados genera hemorragias por varices internas. Con todos estos factores juntos originan cirrosis o deficiencia hepática. (Fernández, 2014)

Galicia y Gutiérrez (2014) también mencionan que el hígado es el principal órgano afectado por el alcohol, el daño se produce durante el metabolismo del etanol, durante este proceso se aumentan las citosinas proinflamatorias, y la activación de varias vías que generan EO, también hay aumento de la peroxidación lipídica, y de la actividad del citocromo P450 2E1 que origina RL. Otro factor importante es la inhibición de la proteína cinasa activada por adenosil-monofosfato que ayuda a evitar la muerte de los hepatocitos por oxidación.

Arteriosclerosis.

El origen de la arteriosclerosis tiene varios factores, entre ellos mecanismos sinérgicos como la disfunción endotelial, inflamación vascular, y EO, los ROS es la principal causa de disfunción endotelial, el EO ayuda a la disfunción endotelial de las siguientes maneras: ayudando con el

envejecimiento prematuro que provoca que los vasos sanguíneos pierdan su elasticidad, la acumulación de células inflamatorias en la capa endotelial, disminuyendo la barrera antioxidante, provocando inflamación y con esto la llegada de células inmunes que afectan el endotelio, inhibe la producción de óxido nítrico e induce la apoptosis, los RL atacan las mitocondrias creando mayor oxidación y aumentan la actividad de la NADPH que son la principal fuente de EROS. (Jiménez, Domínguez, Amaya, 2009)

Carnero (2011) en su estudio clínico explica la oxidación del colesterol LDL que lo que genera un aterosclerosis prematura. Esta oxidación lipídica:

Inhibe la oxidonitrosintetasa endotelial (eNOS), produce vasoconstricción, estimulan citoquinas como la interleukina- 1 (IL-1) y aumentan la agregación plaquetaria. Las ox- LDL también incrementan la expresión de VEGF en los macrófagos y células endoteliales a través de la activación de la activación del receptor gamma proliferador activado de peroxisomas (PPAR- γ). Los productos derivados de las ox-LDL son citotóxicos e inducen la apoptosis. Las ox-LDL pueden estimular la síntesis del factor tisular y el inhibidor 1 del activador del plasminógeno. También inhiben la motilidad de los macrófagos bloqueándolos dentro de la pared arterial y la proliferación de las células musculares lisas. Todo esto conduce a un engrosamiento de la pared arterial, al aumento de las resistencias vasculares periféricas, a la hipertensión y la aterosclerosis. (p. 59)

Cáncer.

Como detalla Constanza (2012) el estrés oxidativo sucede cuando se origina una alta producción de radicales libres, EROs y nitrógenos que por su composición y reacciones con otras biomoléculas alteran la composición de ADN celular. De esta manera, exponen la célula a modificar su estructura y convertirse en carcinogénica.

Desde el punto de vista celular y molecular, Gómez (2010) menciona todas las características que identifican un tejido canceroso y que lo diferencia de un tejido sano como el aumento de la proliferación, lo cual es característico, la ausencia de apoptosis, el metabolismo alterado, la autonomía celular, inmortalización células, inestabilidad genómica y como última etapa, la metástasis y la invasión del tejido afectado al tejido sano. Todo este conjunto de características lleva a una funcionalidad anormal, fallo orgánico y, por último, la muerte.

La generación de cáncer en los humanos es un proceso complejo que incluye cambios celulares

y moleculares mediados por diversos estímulos endógenos y exógenos. García, Eirez e Izquierdo (2014) han establecido que el daño oxidativo del ADN puede conducir al desarrollo del cáncer; la ruptura de la cadena de ADN es el mayor daño oxidativo producido por las ROS.

Los defectos en los cromosomas son el inicio y activación de la oncogénesis que los mismos radicales libres producen. Se conoce que los responsables de la transformación de células sanas a malignas son los genes oncogenes y una de las vías que llevan a la transformación de estos son las bases de hidroxiladas del ADN y este es un proceso de mayor importancia en la carcinogénesis química (García Eirez e Izquierdo, 2014).

De acuerdo con Rodríguez Graña *et al.* (2015) los diferentes efectos de la modulación ROS dependen del contexto. Para mejorar su supervivencia, las células que poseen un bajo estado de oxidación intentan mejorar su señalización ROS, por otro lado, las que poseen un alto estrés buscan como objetivo disminuir los ROS, con el fin de evitar daños. Todo esto desempeña un papel fundamental en las células carcinogénicas optimizando su ROS para la expansión de su proceso maligno.

Además, según Rodríguez *et al.* (2015), la familia de las proteínas de NADPH oxidasa (NOX) es una fuente intracelular importante de ROS relacionadas con la carcinogénesis, en este proceso estas proteínas NOX son indispensables para la evolución e invasión del cáncer. En varios estudios las células cancerosas han sido maniobradas para migrar direccionalmente utilizando luz inductora de ROS.

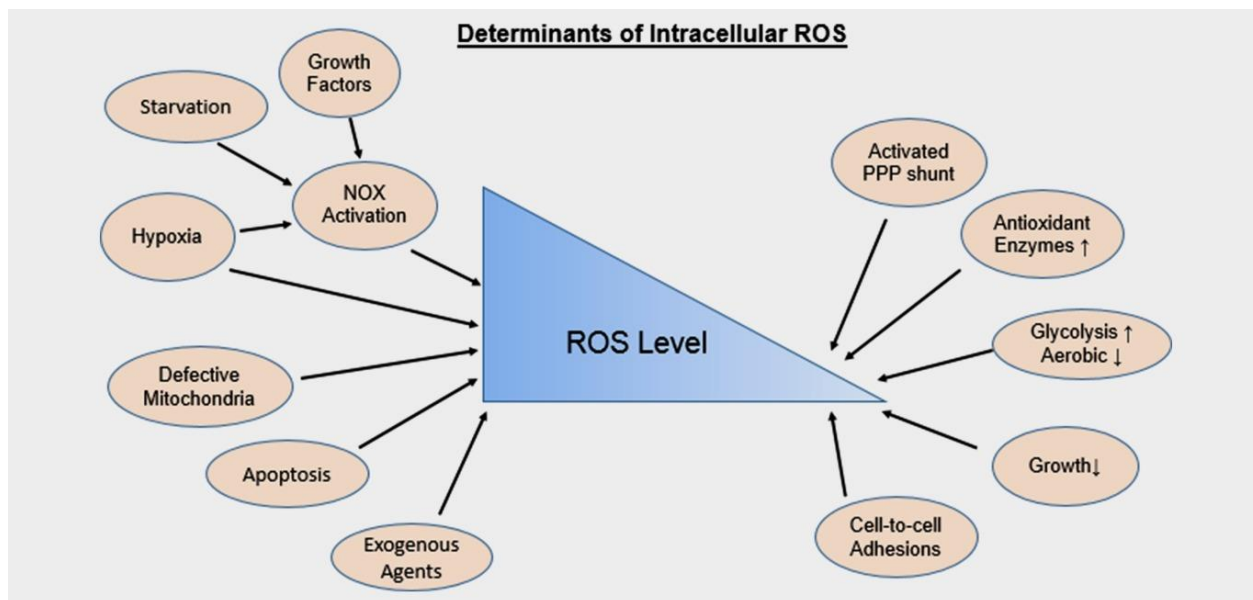


Figura 6 Las especies reactivas de oxígeno (ROS) son un determinante clave del fenotipo metabólico del cáncer

Fuente: International Journal of Cancer, 2017.

La Figura 6 es un resumen de los principales factores que afectan el equilibrio de ROS. En el lado izquierdo del diagrama hay circunstancias que aumentan las ROS intracelulares, mientras que del lado derecho muestra factores de disminución de ROS.

Cáncer de mama.

Mahalingaiah y Kamaleshwar (2014) sugieren que los estrógenos naturales y sintéticos originan la producción de ROS y, por ende, hay un incremento de este que conlleva a la muerte celular programada relacionada con la carcinogénesis. La exposición prolongada a estrógenos de origen tanto exógeno como endógeno en niveles aumentados expone al padecimiento y desarrollo de cáncer de seno. Sin embargo, aunque varios estudios han sugerido un papel importante del ROS en este tipo de cáncer, no se ha demostrado de manera vinculante el efecto carcinogénico que conlleva al cáncer de mama.

Aunque, por lo general, se considera que las ROS son dañinas para las células debido a su capacidad de inducir EO en altas concentraciones, los niveles bajos de ROS son esenciales para la función celular normal. Calaf, Urzua, Termini y Aguayo (2018) aseveran que en las células

cancerosas existe una regulación controlada de ROS que permite una adaptación favorable al ambiente. Para esto, es indispensable la presencia de los radicales libres, porque el papel de ROS puede estar relacionado como segundo mensajero para procesar y enviar a las células las respuestas a estímulos externos. Además, Calaf *et al.* (2018) afirman que la exposición a partículas alfa se ha asociado con la formación de ROS y se identificó la generación de peróxido de hidrógeno por el metabolismo oxidativo de los estrógenos en los tejidos de cáncer de mama *versus* los controles.

Cáncer de ovario.

El cáncer de ovario es la quinta causa principal de muerte por cáncer; la principal causa de muerte es por neoplasias ginecológicas y la segunda es por neoplasia ginecológica, diagnosticada con mayor frecuencia. (Organización Mundial de la Salud, 2017).

Saed, Morris y Fletcher (2018) explican que la evidencia reciente sugiere que el papel que desempeña el estrés oxidativo es un elemento fundamental para todo el proceso de la gran variedad de cánceres que existen, esto incluyendo el cáncer de ovario. Estudios han demostrado que al evaluar pacientes con este tipo de cáncer los resultados muestran la presencia de niveles insignificantes de antioxidantes y oxidantes en niveles más altos de lo usual. Un estado redox renovado, por el crecimiento de la expresión de enzimas prooxidantes clave y la baja expresión de enzimas antioxidantes, se ha explicado ampliamente en el cáncer epitelial de ovario (COE).

Cuando se produce a mediados del ciclo menstrual fértil el aumento de la hormona luteinizante (LH) que estimula la liberación y aumento de ROS, lo que este desencadena son todos aquellos eventos bioquímicos y cambios celulares, a nivel folicular ovárico como en OSE. Además, se ha observado que en las bolsas ováricas de ratones la ovulación se afecta por la presencia de ROS, lo que altera todo este proceso fisiológico. Las células OSE quedan totalmente expuestas al ROS en el sitio en el cual se produce la ruptura folicular (Calaf *et al.*, 2018).

Cáncer de vejiga.

Un aspecto fundamental sobre el EO en el cáncer de vejiga es lo que mencionan Islam, Bachetti y Ferreti (2019) sobre que el EO en el mecanismo molecular de esta enfermedad se presenta con niveles muy elevados de marcadores de oxidación lipídica, ADN y proteínas, los cuales se encuentran en el tejido de cáncer de vejigas, esto confirma el papel potencial del EO en este tipo

de cáncer. Como todos los demás procesos en los que se altera el estrés oxidativo generando un desequilibrio perjudicial, se observa una sobreproducción de NO y baja producción de antioxidantes, en este caso en el tejido de la vejiga. También se ha informado de disminución de PON1 en suero, α e IL-1 entre las enzimas que se han visto afectadas.

Islam, Bachetti y Ferreti (2019) también mencionan que los resultados de su revisión confirman que el cáncer de vejiga está ligado con un cambio en el equilibrio antioxidante/prooxidante mencionado. Aunque la causa del desequilibrio todavía es desconocida, se ha sugerido que algunos de los factores dietéticos y ambientales, la exposición prolongada a carcinógenos o la acumulación de daño genético y celular podrían ser los candidatos más poderosos para padecer de este tipo de cáncer.

Entre los aspectos más importantes por destacar en este tema es el papel tan importante del EO en el proceso de desarrollo de cáncer. A partir de toda la información recolectada se logró demostrar los beneficios, pero, sobre todo, lo perjudicial que es el EO en el organismo de las personas.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

En las últimas décadas, el estudio del estrés oxidativo ha tomado interés por parte de muchos campos de investigaciones médicas. Aunque actualmente la información sobre este tema es muy escasa y poco mencionada, se ha demostrado la gran importancia y valor que posee este mecanismo y proceso en todo el metabolismo del organismo y cuan indispensable es para estudiar y diagnosticar muchas enfermedades desencadenadas por este tema.

Con base en el primer objetivo propuesto de la presente investigación, el cual consistía en descubrir la relación existente entre la alteración que ocurre en el organismo humano causado por el estrés oxidativo mediante el proceso fisiopatológico y bioquímico, se puede determinar que las células vivas forman consecutivamente ROS a través de la cadena respiratoria durante el metabolismo energético. Los ROS a concentraciones bajas o moderadas pueden desempeñar importantes funciones fisiológicas necesarias para la vida como se mencionó. Sin embargo, una cantidad excesiva de ROS bajo estrés oxidativo sería muy perjudicial. Además de esto, cabe destacar que es indispensable para el organismo la presencia de los radicales libres, pero el poseer demasiados o muy pocos perjudica la salud. Por lo tanto, el balance entre estas sustancias químicas es de vital importancia para una buena salud.

El daño que produce el EO se asocia con procesos patológicos o por lo menos con los mecanismos fisiopatológicos que producen la enfermedad. Este daño es intrínsecamente lesivo en diversas situaciones, deteriorando la integridad celular, tisular, orgánica o inclusive el organismo en todo su conjunto. Respecto al defecto en los sistemas de reparación del ADN por los RL, es probable que sea una respuesta inicial que intenta reparar un proceso alterado, pero que termina produciendo un daño mayor, incluso la muerte del organismo.

Todo este daño producido al organismo implica una serie de procesos tanto fisiopatológicos como bioquímicos.

En resumen, cuando hay pérdida de electrones ocurre la oxidación, esta es importante para la vida pues participa en procesos de obtención de energía. Sin embargo, cuando hay un aumento de este proceso químico aparece el EO que trae consigo consecuencias a todo el organismo.

Por otra parte, el segundo objetivo consistió en identificar los factores desencadenantes que generan un desequilibrio en el estrés oxidativo provocando carcinogénesis humana. El EO es la vía final común a través de la cual diversos factores de riesgo desencadenan un desequilibrio en el estrés oxidativo que pueden potenciar este proceso de carcinogénesis humana, convirtiéndose en una situación nociva y crónica en el cuerpo. Los organismos patológicos se consideran agentes oxidantes, ya que producen muerte celular y daños a diferentes tejidos, además de mencionar que la inflamación causada como mecanismo de defensa ante estos patógenos es característica del estrés oxidativo.

Los hábitos alimentarios, la contaminación ambiental y la actividad física son factores que pueden desempeñar un papel importante en el equilibrio oxidativo del organismo y, por ende, incrementar el riesgo de desarrollar cáncer.

La información analizada indica que el consumo elevado de macronutrientes puede promover el estrés oxidativo y contribuir con la inflamación a través del factor nuclear (NF- κ B-) que son vías de señalización celular. Además, los carbohidratos dietéticos, las proteínas de origen animal y las grasas son importantes porque pueden contribuir con las consecuencias a largo plazo de la inflamación que lleva a producir estrés oxidativo en el organismo. Este EO es relevante en patologías asociadas con dietas altas en carbohidratos, proteínas de origen animal y las grasas consumidas de manera excesiva.

El estilo de vida sedentario, el abuso indiscriminado de comidas rápidas y la práctica nula de actividad física son otros factores que contribuyen a un acumulo de citosinas proinflamatorias que llevan a un ciclo vicioso sin control. Por ejemplo, en los adipocitos se ha observado que el ROS promueve la producción de citocinas interleucina-6 (IL-6) y expresión de proteína quimiotáctica de monocitos proinflamatorios 1 (MCP-1). En el tejido adiposo, esto puede activar la infiltración de macrófagos dando lugar a un entorno proinflamatorio. Asimismo, puede estimular las vías de transducción de señales (principalmente a través de NF- κ B) que activa la producción del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) e IL-6.

Por otro lado, el ejercicio, las variaciones, la intensidad y la duración de la actividad física pueden activar diferentes patrones de equilibrio oxidante-antioxidante que conducen a distintas respuestas en términos de daño celular. Se ha demostrado que el ejercicio induce ROS y al estrés oxidativo y, aunque el mecanismo exacto es difícil de alcanzar, se sospecha que depende tanto del

tipo de tejido como del ejercicio y la intensidad.

Los comportamientos desfavorables del estilo de vida como el consumo de alcohol y el tabaquismo, también se han asociado con un aumento en los niveles de estrés oxidativo. El consumo agudo y crónico de alcohol conduce a un incremento significativo del ROS, está en parte relacionado con el acetaldehído que es el producto del metabolismo del etano. Como respuesta a la exposición del etanol, la cadena de transporte de electrones mitocondriales reduce los niveles de antioxidantes creando un desequilibrio adicional que promueve el estrés oxidativo.

La contaminación es otra causa ambiental importante de la producción de ROS. Las partículas de $<0.1 \mu\text{m}$ de diámetro son particularmente dañinas, siendo las emisiones de escape de los vehículos una fuente principal. Estas partículas ultrafinas pueden penetrar los tejidos con mayor facilidad y localizarse en las mitocondrias de las células epiteliales y de macrófagos. Cabe mencionar que la mayoría de los agentes contaminantes ambientales tienen la capacidad de inducir ROS que después provoca el desarrollo de estrés oxidativo.

Otro factor de considerable es la radiación, la cual se produce cuando las células se exponen a la radiación que inmediatamente forman radicales libres con una vida media de nanosegundos. El sistema redox comienza a producir radicales libres unas pocas horas después de esta exposición, con el potencial de durar años en el organismo.

Entre los aspectos más importantes que destacar en este tema se encuentra el papel tan fundamental que desempeña el estrés oxidativo en el proceso de desarrollo de cáncer, la cual es la patología con más tasas de muerte en el mundo. Se ha visto que ha tenido una repercusión profunda, especialmente en el campo de la medicina, en donde se han logrado cambios en el estudio de las patologías, así como en la prevención y tratamiento de enfermedades.

La evidencia ha demostrado que el aumento de los niveles de ROS desempeña un papel elemental en la generación del cáncer como en la proliferación celular, la señalización mitogénica, la resistencia celular y la paralización de las vías de muerte celular, la angiogénesis y la resistencia a los medicamentos. Sin embargo, ROS también limita el inicio y la progresión del cáncer al causar estrés oxidativo, el cual elimina muchas células cancerosas. Por este motivo, las células cancerosas dependen de una variedad de mecanismos para suprimir ROS y hacer frente al estrés oxidativo.

Por último, para contestar el objetivo tres que consiste en clasificar las patologías que podrán

estar asociadas al estrés oxidativo, se puede concluir que el oxígeno también puede provocar daños a la integridad celular, esto debido a un aumento de RL que produce daños en las macromoléculas y altera los procesos celulares.

Como se explicó ampliamente en este trabajo, algunas de las enfermedades y procesos degenerativos producidos por la oxidación son: enfermedades renales, neurodegenerativas, cardíacas, enfermedades crónicas y el cáncer.

Los procesos inflamatorios, especialmente la inflamación crónica, son el mejor ejemplo del daño oxidativo, en donde se crean mecanismos de retroalimentación muy perjudiciales para los tejidos y en donde el sistema antioxidante se encuentra saturado.

Finalmente podemos deducir que enfermedades de gran importancia para la población, como la arterioesclerosis, cáncer, hipertensión arterial o DM, se ven claramente afectados por los RL y el EO.

De esta manera, se concluye que existe una relación estrecha entre el estrés oxidativo y la carcinogénesis humana cuando se exceden los mecanismos de control antioxidante fisiológicos desencadenados por múltiples factores. Esto potencia las especies reactivas de oxígeno celular y aumenta el estrés oxidativo en el organismo y como resultado se produce un daño en los ácidos nucleicos celulares, lípidos y las proteínas aumentan. Asimismo, se debe destacar que este daño oxidativo del ADN nuclear desempeña un papel importante en la proliferación y desarrollo de carcinogénesis humana a nivel internacional.

Recomendaciones

El desequilibrio que se produce en el organismo, el cual desarrolla la alteración en el ADN celular que se manifiesta de manera negativa, produce carcinogénesis en diferentes órganos. Esto sugiere la necesidad de profundizar e investigar más sobre los estudios experimentales, médicos y epidemiológicos para determinar de mejor forma, no solamente el estrés oxidativo, sino también cómo este fenómeno afecta la salud humana. Asimismo, se necesita identificar más marcadores específicos de este proceso bioquímico con los que se puedan estudiar diversos grupos de poblaciones, los cuales permitan recomendar terapias antioxidantes para el tratamiento, así como para la prevención de riesgos por padecimientos generados por los radicales libres.

Este estrés oxidativo causa daño a las células que inducen a la mutación genética y está involucrado en la carcinogénesis al influir en la transducción de señales intracelulares y factores de transcripción directa o indirectamente a través de los antioxidantes. Debido a esta información recopilada en varias investigaciones, se ha propuesto la suplementación alimenticia con antioxidantes para tratar y prevenir el cáncer. No obstante, de momento no se ha podido confirmar esta hipótesis en humanos, ya que los estudios hasta la actualidad solo se han hecho en ratones.

Se espera que exista una creciente información e investigación para reforzar y analizar más a fondo y con el interés de beneficiar a los pacientes y contrarrestar las afecciones causadas por los radicales libres y el estrés oxidativo, el cual se relaciona con enfermedades de múltiples etiopatogénias crónicas degenerativas. Por lo tanto, para mantener este equilibrio en beneficio de la salud es recomendable un estilo de vida con menos estrés, más saludable, con alimentación equilibrada, libre de excesos, mantener un peso corporal saludable, una práctica regular de actividad física, entre otras medidas, con el fin de conservar el bienestar general.

Este trabajo sugiere la necesidad de profundizar en el ámbito y especialmente nacional, ya que como se puede observar en la tesis, los artículos relacionados con EO en Costa Rica son mínimos. Además, se debe investigar más sobre los estudios experimentales, médicos y epidemiológicos para determinar de mejor manera, no solamente el estrés oxidativo, sino también cómo este fenómeno afecta la salud humana.

Asimismo, se necesita identificar más marcadores específicos de este proceso bioquímico con los que se puedan estudiar diversos grupos de poblaciones, los cuales permitan recomendar terapias

antioxidantes para el tratamiento, así como para la prevención de riesgos por padecimientos generados por los radicales libres. Por consiguiente, se considera obligatorio llevar a cabo estudios más incisivos a nivel internacional, esperando que esta revisión sirva de base para futuras investigaciones.

Referencias

- Alvarado Güémez, F. (2010). Ozonoterapia en el tratamiento complementario del cáncer. Recuperado de: <http://humares.de/files/fallbeispiele/Spanien1.pdf>
- Andrade, A. (2015). Mecanismos moleculares de la Sarcopenia asociados con el estrés oxidativo en el proceso de envejecimiento. (tesis doctoral). Universidad Complutense, España. Recuperado de: <https://eprints.ucm.es/48496/1/ANA%20LUZ%20ANDRADE%20MORENO.pdf>
- Argüello Melendres, D. (2013). Determinación espectrofotométrica de la capacidad antioxidante del propóleo mediante el método DPPH. Recuperado de: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/3434/1/1092.pdf>
- Azzi, A. (s. p.). Antioxidantes: ¿fármacos milagrosos o pócimas de charlatanes? Recuperado de: <https://www.sebbm.es/revista/articulo.php?id=394>
- Báez, B.; Pérez, R.; Zamora, I.; Torres, E.; Ruiz, G. y Nieva, A. (2011). Síndrome Metabólico relacionado con el estrés oxidativo. *Diabetes hoy para el médico y el profesional de la salud*, 8(5), 2814-2819. Recuperado de: https://www.researchgate.net/publication/319403475_Sindrome_Metabolico_y_su_relacion_con_estres_oxidativo
- Bello, P., Rodríguez, E., Prado, R., Rivas, S. (2018). Contaminación por ozono, estrés oxidativo, plasticidad sináptica y neurodegeneración. *Sociedad Española de Neurología*, 40, 1-10. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485319300064>
- Blesa, J.; Trigo, I.; Quiroga, A. y Jacson, L. (2015). Oxidative stress and Parkinson's disease. *Frontiers in Neuroanatomy*. 9(91), 1-9. doi: <https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00091>
- Brandan, N., Aguirre, M., Todaro, J., Stoyanoff, T., Heitrich, M., García, D. (2014). Genética del cáncer: Protooncogenes y genes supresores de tumores. 19/06/20. Recuperado de: <https://obgin.net/wp-content/uploads/2018/07/Oncogenes-y-Genes-Supresores-de-Tumores.pdf>

- Calaf, G.; Urzua, U.; Termini, L. y Aguayo, F. (2018). Oxidative stress in female cancers (Review). *Oncotarget*, 9(34), 23825-23834.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5955122/>
- Calderón, J. V.; Muñoz, E. G. y Quintanar, A. (2013). Estrés oxidativo y diabetes mellitus. *Scielo*,32(2), 53-66. Recuperado de:
http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-19952013000200002
- Campoverde, M. (2019) Evaluación del efecto toxicológico del cigarrillo a través de biomarcadores, en fumadores activos universitarios de la Facultad de Agronomía, Silvicultura, Pesca y Veterinaria, de la Universidad Católica de Cuenca. (tesis doctoral). Universidad de Cuenca, Ecuador. Recuperado de:
<https://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/32034/1/Tesis.pdf>
- Carnero, M. (2011) Estrés oxidativo en pacientes con enfermedad aterosclerótica coronaria sometidos a cirugía de revascularización miocárdica. (tesis doctoral). Universidad Complutense, España. Recuperado de: <https://eprints.ucm.es/13028/1/T32860.pdf>
- Carvajal, C. (2019). Especies Reactivas Del Oxígeno: Formación, Función y Estrés Oxidativo. *Revista Medicina Legal De Costa Rica*, 36(1), 93-97. Recuperado de:
<https://www.scielo.sa.cr/.pdf/mlcr/v36n1/2215-5287-mlcr-36-01-91.pdf>
- Castillo, R. y Salazar, R. (2018). El Estrés Oxidativo En La Práctica De Enfermería. *Revista Científica de Enfermería*, 18(1), 50-73. Recuperado de:
https://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/77504/1/RECIEN_15_05.pdf
- Cerdá, C.; Borrego, S. y Sáez, G. (2013). Estrés oxidativo en las enfermedades neurodegenerativas. Recuperado de: <https://docplayer.es/18548951-10-estres-oxidativo-en-las-enfermedades-neurodegenerativas.html>
- Chávez de la Paz, D. (s. f.). Conceptos y técnicas de recolección de datos en la investigación jurídico social. Recuperado de:
http://perso.unifr.ch/derechopenal/assets/files/articulos/a_20080521_56.pdf
- Coronado, M.; Vega, S.; Rey, L.; Vásquez, M. y Radilla, C. (2015). Antioxidantes: perspectiva

actual para la salud humana. *Rev Chil Nutr*, 42(2), 207-209. Recuperado de:
https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182015000200014

Corrales, L. C. y Muñoz, M. M. (2012). Estrés oxidativo: origen, evolución y consecuencias de la toxicidad del oxígeno. *Nova-Publicación Científica en Ciencias Biomédicas*, 10(18), 2014-222. Recuperado de:
http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S179424702012000200009&script=sci_abstract&tIng=es

Cruz Hernández, J.; Licea Puig, M.; Hernández García, P.; Abraham Marcel y Yanes Quesada, M. (2011). Estrés oxidativo y diabetes mellitus. Recuperado de:
<http://docplayer.es/7073425-Estres-oxidativo-y-diabetes-mellitus.html>

Cruz Licea, V.; Moreno Altamirano, A. y García de la Torre, G. (s. f.). *Epidemiología y estadística en salud pública*. Recuperado de:
<https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookid=1464&isMissingChapter=true>

Cruz, E.; Sanfiel, L. y Palacio, O. (2011). Estrés oxidativo e hipertensión esencial: una realidad clínica. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas* (23), pp. 15-25. Recuperado de:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232000000100001

Cruz, J.; Licea, M.; Hernández, P.; Abraham, E. y Yanes, M. (2011). Estrés oxidativo y diabetes mellitus. *México Patología Clínica* (58), 4-15. Recuperado de:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2011/pt111b.pdf>

Cuellar Sáenz, Y. (2016). Efecto del Estrés Oxidativo en la Resistencia Multidrogas en Células de Cáncer de Colon HT29 (tesis de magister). Recuperado de:
<http://bdigital.unal.edu.co/54215/1/01102016.2016.pdf>

Da Costa, L.; Badawi, A. y Sohemly, A. (2012). Nutrigenética y modulación del estrés oxidativo. *Annales Nestlé* (60), pp. 27-36. Recuperado de: https://www.nestlenutrition-institute.org/docs/default-source/spain-document-library/publications/free/1f7c54c3b3f6bcee9448c2d20afd8a66.pdf?sfvrsn=e687e886_0

De la Rosa, M. A. (2017). Estrés Oxidativo. *Sociedad Española de Bioquímica y Biología*

Molecular. 4-50. Recuperado de: <https://www.sebbm.es/revista/>

Delgado, L., Martínez, G. (2009). El estrés oxidativo en la enfermedad cardiovascular: evidencias para un tratamiento más integral. *Revista cubana de farmacia*, 43(1). Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152009000100011

De Tursi Rispoli, L.; Vázquez Tarragón, A.; Vázquez Prado, A.; Sáez Tormo, G.; Mahmoud Ismail, A. y Gumbau Puchol, V. (2013). Estrés oxidativo; estudio comparativo entre un grupo de población normal y un grupo de población obesa mórbida. *Nutrición Hospitalaria*, 28(3), 671-674. Recuperado de: <http://scielo.isciii.es/.pdf/nh/v28n3/17original13.pdf>

Delgado Aristizábal, A. (2020). Determinación de helmintos intestinales en caninos domésticos y su importancia zoonótica en población infantil del municipio de Florencia, Caquetá, Colombia. Recuperado de: https://ciencia.lasalle.edu.co/cgi/viewcontent.cgi?article=1011&context=maest_agrociencias

Díaz, G., Escobar, W. y Pizarro, E. (2013). Estrés Oxidativo Cuando el equilibrio se pierde. *Dialnet*, 13, 45-58. Recuperado de: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4736013>

Díaz, M. y González, M. (2016). El estrés oxidativo en las enfermedades neurológicas: ¿causa o consecuencia? *Neurología* (29), pp. 451-452. Recuperado de: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-el-estres-oxidativo-las-enfermedades-S0213485313002090>

Escalante, C. (2011). Impacto de la terapia de reemplazo hormonal sobre el perfil oxidativo/anti oxidativo de la mujer postmenopáusica: una posible opción para la prevención de enfermedades. Universidad de Costa Rica, Costa Rica. Recuperado de: <http://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr:8080/jspui/bitstream/123456789/2330/1/32818.pdf>

Escrivá López, C. (2015). Estudio de los valores de referencia para los parámetros de estrés oxidativo: malondialdehído y glutatión, medidos por cromatografía líquida de alta

eficacia, en humanos y animales de experimentación. Recuperado de:
<https://core.ac.uk/download/pdf/71052834.pdf>

Espinoza, E.; Rosas, M.; Cabrera, A.; Uribe, C.; Chiquete, N. y Uribe, S. (2014). Oxígeno, para bien y para mal. *Revista de la Facultad de Medicina, México* (57), 6, 57-60. Recuperado de: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422014000600057

Fernández, R. (2014) Estudio del estado oxidativo. niveles en individuos sanos y distintos grupos patológicos. (tesis doctoral). Instituto universitario de investigación en ciencias de la salud, España. Recuperado de:
<https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/291563/trfc1de1.doc.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Ferrer, H., Martínez, G., Leroy, D., Thndiwe, N. (2009). El estrés oxidativo y su impacto en las cataratas. *Revista Cubana de Farmacia*, 43(3), 1-11. Recuperado de:
<http://scielo.sld.cu/pdf/far/v43n3/far11309.pdf>

Fontenla, M.; Cena, A.; Fontenla, R.; Pintos, S.; Sosa, L.; Prchal, A. y Fontenla, S. (2013). Efectos de la suplementación dietaria con soja en un modelo experimental de cáncer de colon. *Nutrición, clínica y dietética hospitalaria*, 33(2), 30-37. doi: 10.12873/332soja

Fox, D. (2016). What sparked the Cambrian explosion? *Nature*, doi: 10.1038/530268a

Fuchs, V.; Bejarano, M.; Gutiérrez, G.; Casillas, M.; López, J. C. y Ceballos, G. M. (2011). Efecto de la suplementación con antioxidantes sobre el estrés oxidativo y la calidad de vida durante el tratamiento oncológico en pacientes con cáncer cérvico uterino. *Nutrición hospitalaria*, 26(4), 829-825. Recuperado de:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112011000400023

Galicia, M., Gutiérrez, G. (2014). Papel del estrés oxidativo en el desarrollo de la enfermedad hepática alcohólica. *Revista de Gastroenterología de México*, 79(2), 135-144. Recuperado de: <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/es-papel-del-estres-oxidativo-el-articulo-S0375090614000329>

- García Uribe, L.; Marquéz Lázaro, J. y Viola Rhenals, M. (2015). Estrés Oxidativo, Daño al ADN Y Cáncer. *Revista Ciencias Biomédicas*, 6 (1), 107-117. Recuperado de: <https://www.semanticscholar.org/paper/Estr%C3%A9s-oxidativo%2C-da%C3%B1o-al-ADN-y-c%C3%A1ncer-Garc%C3%ADa-Uribe-M%C3%A1rquez-L%C3%A1zaro/e9e24be9ddb3d621bab864074633a8e59e7f4764>
- García, A.; Eirez, M. e Izquierdo, M. (2014). Papel de los radicales libres sobre el ADN: carcinogénesis y terapia antioxidante. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas* (23), pp. 5-20. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002004000100008
- García, B.; Saldaña, A. y Saldaña, L. (2012). El estrés oxidativo y los antioxidantes en la prevención del cáncer. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 12(2), 187-196. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2013000200005
- García, J., Agüero, J., Parra, J., Santos, M. (2010). Enfermedades infecciosas. Concepto. Clasificación. Aspectos generales y específicos de las infecciones. Criterios de sospecha de enfermedad infecciosa. Pruebas diagnósticas complementarias. Criterios de indicación. *elsevier public health emergency collection*, 10(49), 3251-3264. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7144102/>
- García-Macia, M. (2012). Reflexión acerca del estudio del estrés oxidativo en la investigación reciente. *Medwave* (12),2. doi: 10.5867/medwave.2012.02.5299
- Gosh, M.; Larrando, J.; Araya, H. y Honeyman, J. (2010). Rol del Estrés Oxidativo en el Envejecimiento de la Piel. *Editorial Científico*, 26 (4), 351-357. Recuperado de: http://www.sochiderm.org/web/revista/26_4/19.pdf
- Gutiérrez, J.; García, L.; Mondragón, P.; Hernández, S.; Ramírez, S. y Núñez, N. (2016). Determinación de proteínas carboniladas y enzima carbonil reductasa en mujeres mexicanas con cáncer de mama: estudio piloto. *Gaceta Médica De México*, 152, 13-18. Recuperado de: https://www.anmm.org.mx/GMM/2016/n1/GMM_152_2016_1_013-018.pdf

- Hernández, L. (2015). Las palabras de la ciencia (III): oxidación y reducción. Recuperado de:
<http://www.cienciaonline.com/2015/12/29/las-palabras-de-la-ciencia-iii-oxidacion-y-reduccion/>
- Hernández, R.; Fernández y Baptista, M. (2014). Metodología de la Investigación. McGraw-Hill/Interamericana Editores, S. A. De, C.V. Recuperado de:
<http://scielo.sld.cu/.pdf/ibi/v31n1/ibi02112.pdf>
- Huang, W.; Zhang, X. y Chen, W. (2016). Role of oxidative stress in Alzheimer's disease (Review). *Biomedical Reports* (4), 519-522. doi: 10.3892/br.2016.630
- Hwang, O. (2013). Role of Oxidative Stress in Parkinson's Disease. *Experimental Neurobiology*, 22 (1), 12-17. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3620453/>
- Islam, M.; Bacchetti, T. y Ferreti, G. (2019). Review Article Alterations of Antioxidant Enzymes and Biomarkers of Nitro-oxidative Stress in Tissues of Bladder Cancer. *Hindawi*. 1, 1-10. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/2730896>
- Jaramillo, F. y Valvidia, A. G. (2016). Fundamentos de estrés oxidativo celular. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/2730896>
- Jiménez, A., Domínguez, V., Amaya, A. (2009). El papel del estrés oxidativo en la disfunción endotelial de la aterosclerosis. *CIENCIA ergo-sum*, 17(3), 258-268. Recuperado de:
<file:///C:/Users/Usuario1/Downloads/Dialnet-EIPapelDelEstresOxidativoEnLaDisfuncionEndotelialD-5034992.pdf>
- Jiménez, F.; Navarro, A.; Peralta, A. y Jabbour, T. (2012). Estrés oxidativo y enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología* (42), 419-427. Recuperado de:
<https://pdfs.semanticscholar.org/bd59/e074e0cd95032f27fa115db76166cfe8c6f7.pdf>
- Kumari, S.; Kumar, A.; Mohan, M.; Shailender, G. y Malla, R. (2018). Reactive Oxygen Species: A Key Constituent in Cancer Survival. *Sage*, 13, 1-9. Recuperado de:
<https://doi.org/10.1177/1177271918755391>
- Lara, H., Alanís, E., Estrada, M., Mureyko, L., Alarcón, D., Ixtapan, L. (2015). Nutrición que

previene el estrés oxidativo causante del Alzheimer. *Prevención del Alzheimer. Gaceta Médica de México*, 151, 245-251. Recuperado de:
https://www.anmm.org.mx/bgmm/2015/2/GMM_151_2015_2_245-251.pdf

Larumbe, R.; Ferrer, J.; Viñes, J.; Guerrero, D. y Fraile, P. (2011). Estudio caso-control de marcadores de estrés oxidativo y metabolismo del hierro plasmático en la enfermedad de Parkinson. *Revista Española de Salud Pública* (75), pp. 35-60. Recuperado de:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272001000100006

Leiva, L. (2010). Estrés oxidativo e hipertensión arterial esencial. Evidencias y reflexiones. *Revista Cubana de Medicina* (39), pp. 320-330. Recuperado de:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232000000100001

León, M. L.; Cedeño, R.; Rivero, R. J.; Rivero, J.; García, D. L. y Bordón, L. (2018). La teoría del estrés oxidativo como causa directa del envejecimiento celular. *Medisur*, 16 (5), 699-710. Recuperado de:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1727897X2018000500012&lng=pt&nrm=iso

Llacuna, L. (2012). Papel de los antioxidantes en la prevención del cáncer. *Revista española de nutrición humana y dietética*, 16 (1), 1-31. Recuperado de:
<http://renhyd.org/index.php/renhyd/article/view/102>

López, A., Aréchiga, C., Bañuelos, R., Barbosa, O., Sánchez, S., Lazarova, Z. (2012). Impacto del estrés oxidativo sobre las lesiones cutáneas causadas por radiaciones ionizantes. *Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud*, 10(1), 89-99. Recuperado de: <http://scielo.iics.una.py/pdf/iics/v10n1/v10n1a12.pdf>

Macías, A.; Hurtado, J. R.; Cedeño, D. M.; Vite, F. A.; Scott, M. M.; Vallejo, P. A.; Macías, M. J.; Santana, J. W.; Espinoza, M. J.; Ubillus, S. P.; Arteaga, S. X.; Torres, O. E.; Piguave, J. M.; Mera, L. A.; Chavarría, D. I. e Intriago, K. J. (2018). *Introducción Al Estudio De La Bioquímica. 3 ciencias*. Recuperado de:
<https://www.3ciencias.com/libros/libro/introduccion-al-estudio-de-la-bioquimica/>

- Mahalingaiah, P.K. y Singh, K.P. (2014). Chronic Oxidative Stress Increases Growth and Tumorigenic Potential of MCF-7 Breast Cancer Cells. *Plus Ones*, 9 (1), 2-10. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3905021/>
- Mañón, W.; Garrido, G. y Núñez, A. J. (2016). Biomarcadores del estrés oxidativo en la terapia antioxidante. *Journal of Pharmacy y Pharmacognosy Research*, 4 (2), 62-83. Recuperado de: <http://jppres.com/jppres/biomarcadores-del-estres-oxidativo-en-la-terapia-antioxidante/>
- Martín, B., Gredilla, R. (2017). Estrés oxidativo mitocondrial y envejecimiento cardíaco. *Clínica investigación de arterioesclerosis*, 30, 74-83. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0214916817301419>
- Martín, M. T. y Civetta, J. D. (2011). Carcinogénesis. *Salud pública de México*, 53(5), 405-414. Recuperado de: <http://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/7086/9156>
- Martínez, L. (s. f.). Demasiados antioxidantes favorecen el desarrollo del cáncer. Recuperado de: <https://www.muyinteresante.es/salud/articulo/el-exceso-de-antioxidantes-aumenta-el-riesgo-de-cancer-en-fumadores-111391165925>
- Mayor, R. (2010). Estrés Oxidativo y Sistema de Defensa Antioxidante. *Revista del Instituto de medicina tropical*, 5 (2), 23-29. Recuperado de: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1996-36962010000200005
- Mata, C., Pestana, C., Lares, M., Porco, A., Giacopini, M., Brito, S., Castro, J. (2016). Relación entre la ingesta de antioxidantes, factores nutricionales e indicadores bioquímicos en voluntarios sanos. *Archivos latinoamericanos de nutrición*, 66(3), 201-210. Recuperado de: <http://ve.scielo.org/pdf/alan/v66n3/art06.pdf>
- Megías, M.; Molist, P. y Pombal, M. (2017). Atlas de Histología Animal y Vegetal. Recuperado de: <http://webs.uvigo.es/mmegias/inicio.html>
- Mendieta Serrano, M. y Salas Vidal, E. (2016). Del odio al amor, una historia sobre el estrés oxidativo. Recuperado de: <https://www.revistac2.com/del-odio-al-amor-una-historia-estres-oxidativo/?print-posts=pdf>

- Mora, S.; Zeledón, A. y Vargas, T. (2019). Estrés oxidativo y antioxidantes: efectos en embarazo. *Revista Médica Sinergia*, 4, 89-100. Recuperado de:
<https://doi.org/10.31434/rms.v4i5.211>
- Noriega, V. y Hay, N. (2013). Molecular Pathways: Reactive Oxygen Species Homeostasis in Cancer Cells and Implications for Cancer Therapy. *American Association for Cancer Research*, 1, 4309- 4314. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1424
- Núñez Sellés, A. (2011). Terapia antioxidante, estrés oxidativo y productos antioxidantes: retos y oportunidades. *Revista Cubana de Salud Pública*, 37, 644-660. Recuperado de:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662011000500013
- OMS. (2018). Cáncer. Datos y cifras. Recuperado de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer#:~:text=La%20magnitud%20del%20problema,1%2C69%20millones%20de%20defunciones>)
- Oré, R.; Valdivieso, R.; Suárez, S.; Huerta, D.; Núñez, M. y Durand, J. (2013). Marcadores de estrés oxidativo en hipertensión leve. *Anales de la facultad de Medicina* (68), pp. 351-355.
- Peralta, R., Valdivia, A., Mendoza, M., Rodríguez, J., Marrero, D., Paniagua, L., Romero, P., Taniguchi, K., Salcedo, M. (2015). Los genes del cáncer. *Revista médica instituto mexicano del seguro social*, 53(2), 178-187. Recuperado de:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2015/ims152j.pdf>
- Pérez Gastell, P. y Pérez de Alejo, J. (s. f.). Métodos para medir el daño oxidativo. Recuperado de: <http://docplayer.es/26044119-Metodos-para-medir-el-dano-oxidativo.html>
- Pérez López, C. y Robaina Castellanos, M. (2016). Estrés oxidativo asociado al cáncer de mama: principales biomarcadores. *Rev Cubana Genet Comunit*, 10 (3), 8-16. Recuperado de:
<https://docplayer.es/80101655-Licenciada-en-bioquimica-master-en-bioquimica-centro-nacional-de-genetica-médica.html>
- Perry, G.; Ávila, J.; Casadesus, G.; Nunomura, A.; Tabaton, M. y Cash, A. (2013). La función del estrés oxidativo en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. *Revista Chilena de*

Neuro-psiquiatría (41), 490-497. Recuperado de:

https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272003041200006

Ponce, Y.; Ponce, A.; Rodríguez, A. y Cabrera, K. (2014). Papel del estrés oxidativo en la patogénesis de la hipertensión arterial. *Sociedad Cubana de Cardiología*, 6 (2), 181-192.

Puchades, M.; González, M.; Solís, M. y Torregrosa, I. (2017). Estudio del estrés oxidativo en enfermedad renal avanzada. *Senefro* (29), 464-473. Recuperado de:

http://scielo.isciii.es/.pdf/nefrologia/v29n5/12_original9.pdf

Reuter, S.; Gupta, S.; Chaturvedi, M. & Aggarwal, B. (2010). Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *National Institutes Of Health*. 49 (11), 40. Recuperado de: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006

Rivera, S. (2017). *Oncología para profesionales de la salud, primer contacto*. México: Permanyer.

Rodic, S. y Vincent, M. (2017). Reactive oxygen species (ROS) are a key determinant of cancer's metabolic phenotype. *International Journal of Cancer*, 440–448. doi: 10.1002/ijc.31069

Rodríguez Graña, T.; Peña González, M.; Gómez Trujillo, N.; Santisteban Lozano, Y. y Hernández Tasmayo, M. (2015). Estrés oxidativo: genética, dieta y desarrollo de enfermedades. *Correo Científico Médico De Holguín*, 19 (4), 690-705. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812015000400009

Rodríguez, P. (2016). *Implicación Del Estrés Oxidativo En Las Alteraciones Cardiovasculares Asociadas A La Programación Fetal De La Hipertensión Arterial*. (tesis doctoral). Universidad Autónoma de Madrid, Madrid. Recuperado de: <https://pdfs.semanticscholar.org/735b/db0dfbbeb15973e120357737d75bdaf2bbff.pdf>

Romero, A., Moreno, H., Manrique, J., Riojas, H., Torres, Y., Montoya, A., Hicks, J., Segovia, B., Cardenas, B., Bárcenas, C., Barraza, A. (2017). Estrés oxidativo, función pulmonar y exposición a contaminantes atmosféricos en escolares mexicanos con y sin asma. *Salud Pública México*, 59(6), 630-638. Recuperado de: <http://www.scielo.org.mx/pdf/spm/v59n6/0036-3634-spm-59-06-630.pdf>

- Ruiz Larrea, M. B. (2018). Breve historia de los radicales libres. Recuperado de:
<https://www.sebbm.es/web/es/divulgacion/rincon-profesor-ciencias/articulos-divulgacion-cientifica/2599-breve-historia-de-los-radicales-libres>
- Saed, G.; Morris, R. y Fletcher, N. (2018). New Insights into the Pathogenesis of Ovarian Cancer: Oxidative Stress. IntechOpen, doi: 10.5772/intechopen.73860
- Saldaña, A.; García, B.; Enamorado, A. y García, J. (2014). El estrés oxidativo en la insuficiencia renal crónica. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas (23), pp. 75-80. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002004000200009
- Sánchez, C. (2013). Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer. Revista médica Clínica las Condes, 24(4), 553-562. Recuperado de:
<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-conociendo-comprendiendo-celula-cancerosa-fisiopatologia-S071686401370659X>
- Sánchez Valle, V. y Méndez Sánchez, N. (2013). Estrés Oxidativo, Antioxidantes y Enfermedad. Revista de Investigación Médica de México. 20 (3), 161-168. Recuperado de:
<http://medicasur.org.mx/.pdf-revista/RMS133-AR01-PROTEGIDO.pdf>
- Sandoval Loera, S. (s. f). Daño genético y radiosensibilidad en pacientes con insuficiencia renal crónica evaluados mediante el ensayo de micronúcleos. Recuperado de:
<https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/48712/sbs11de1.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Santana, A. (2017) Papel del estrés oxidativo en las patologías oculares asociadas a la hipertensión arterial. (tesis doctoral). Universidad de Sevilla, España. Recuperado de:
<https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/65154/TFG%20%20C3%81lvaro%20Santana%20Garrido.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Sarabia Cadena, B.; Hernández Muñoz, A.; Rangel Peniche, B.; García Obregón, O.; Ferriz, Martínez, R. y García Gasca, T. (2013). Antioxidantes, Especies Reactivas De Oxígeno Y Cáncer: ¿El Bueno, El Malo Y El Feo? 4-8. Recuperado de:
https://www.uaq.mx/investigacion/revista_ciencia@uaq/ArchivosPDF/v6n2/08Articulo.pdf

- Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular. (2017). Estrés oxidativo. Recuperado de: <https://www.sebbm.es/revista/revistas/23-estres-oxidativo.pdf>
- Vallejo, E.; Rojas, A. y Torres, O. (2017). Una poderosa herramienta en la medicina preventiva del cáncer: los antioxidantes. *Medigraphic*, 12(3), 104-111. Recuperado de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/residente/rr-2017/rr173d.pdf>
- Vera Vélez, L. (2008). La investigación cualitativa. Recuperado de: <http://ponce.inter.edu/cai/Comite-investigacion/investigacion-cualitativa.html>
- Viada, E.; Gómez, L. y Campaña, R. (2017). Estrés Oxidativo. *Correo Científico Medio de Holguín* (21), 1. Recuperado de: <http://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/2173/985>
- Villanueva, C.; Sevilla, M. L. y Kross, R. (2013). La bioética ambiental y el estrés oxidativo. *Cuicuilco*, 20 (58), 91-108. Recuperado de: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0185-16592013000300006&lng=es&nrm=iso
- Viñas, G.; Puig, T. y Porta, R. (2012). Estrés oxidativo en pacientes con cáncer: dos caras de una misma moneda. Recuperado de: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-estres-oxidativo-pacientes-con-cancer-S0025775311011730?redirectNew=true>