

Estrés oxidativo, terapia antioxidante y cáncer

Oxidative stress, antioxidant therapy and cancer

Tammy Alonso Díaz^{1*} <http://orcid.org/0000-0001-7537-1082>

Janet Cueto González² <http://orcid.org/0000-00003-4766-1079>

Julién Martínez Carrasco¹ <http://orcid.org/0000-0002-7723-6279>

Elizabeth Reyes Reyes¹ <http://orcid.org/0000-0001-6123-7122>

¹Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), La Habana, Cuba.

²Universidad de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas “Manuel Fajardo”. La Habana, Cuba.

*Autora para la correspondencia: tammy@infomed.sld.cu

RESUMEN

El estrés oxidativo es un desequilibrio bioquímico entre los radicales libres y los mecanismos de defensa antioxidantes de una célula. El cáncer es *per se*, una enfermedad inductora de estrés oxidativo debido a las alteraciones metabólicas de las células neoplásicas, la malnutrición y los tratamientos oncoespecíficos. El uso de antioxidantes podría evitar sus efectos sobre las células normales, pero al anular los efectos nocivos del estrés oxidativo sobre las células neoplásicas impediría la muerte celular programada y podría reducir la eficacia de los tratamientos. El artículo tiene como objetivo exponer los beneficios/perjuicios de la ingesta de agentes antioxidantes en los pacientes oncológicos. Se consultaron las bases de datos, PubMed, MedLine, BioMed Central y SciELO. Se seleccionaron artículos de revisión sobre el tema en los últimos cinco años, así como revisiones clásicas y meta-análisis que evaluaron la utilización de suplementos antioxidantes durante el tratamiento oncológico.

Palabras clave: cáncer; estrés oxidativo; antioxidantes; ozono.

ABSTRACT

Oxidative stress is a biochemical imbalance between the free radicals and the antioxidant defense mechanisms of cells. Cancer is a disease which induces oxidative stress, due to the metabolic alterations of neoplastic cells, malnutrition and oncospecific treatments. The use of antioxidants could prevent its effects on normal cells, but removing the damaging effects of oxidative stress on neoplastic cells would also prevent programmed cell death, thus reducing the efficacy of treatments. The purpose of the study was to present the benefit / damage of the intake of antioxidant agents by oncological patients. A search was conducted in the databases PubMed, MedLine, BioMed Central and SciELO. A selection was made of review articles about the topic published in the last five years, as well as classic reviews and meta-analyses evaluating the use of antioxidant supplements during oncological treatment.

Key words: cancer; oxidative stress; antioxidants; ozone.

Recibido: 24/04/2021

Aceptado: 16/06/2021

Introducción

El estrés oxidativo (EO) es un estado bioquímico que se caracteriza por el desequilibrio entre los radicales libres (RL), principalmente las especies reactivas del oxígeno (EROs) y del nitrógeno y los mecanismos de defensa antioxidantes de la célula. La vida está inexorablemente relacionada a la transferencia de electrones (oxidación-reducción) y el entorno homeostático reductor de la célula se preserva por la acción de las enzimas mitocondriales que mantienen el estado reducido.⁽¹⁾ Las EROs son entidades químicas semireducidas derivadas del oxígeno molecular durante el metabolismo oxidativo. Entre estas se encuentran, el anión superóxido (O_2^-), que a través de la superóxido dismutasa mitocondrial, se convierte en peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el cual se transforma en el radical hidroxilo (OH^\cdot). La principal fuente de EROs se encuentra en los componentes de

la cadena de transporte electrónico: NADPH oxidasa, xantina oxidasa, lipooxigenasa, citocromo P-450 y ciclooxigenasa 1.^(1,2)

Las EROs suscitan el interés de la clínica por su papel dual en los sistemas biológicos y en el desarrollo de enfermedades. En bajas concentraciones las EROs participan en la respuesta a agresiones externas como las infecciones e intervienen en algunas vías de señalización celular. En concentraciones elevadas las EROs pueden interactuar con los lípidos de membrana, las proteínas y el ADN, ocasionan daño oxidativo irreversible y alteran las funciones vitales de la célula.⁽²⁾

Los efectos nocivos de las EROs son contrarrestados por moléculas antioxidantes como: las vitaminas, la coenzima Q₁₀, el glutatión, así como los sistemas antioxidantes enzimáticos como: la glutatión peroxidasa, la catalasa y la superóxido dismutasa.⁽³⁾ La acción de dichas enzimas puede ser modulada por antioxidantes. En enfermedades complejas como el cáncer, el EO tiene un rol fundamental tanto en la promoción como progresión del cáncer. Sin embargo, existen controversias en la literatura acerca de la pertinencia de usar agentes antioxidantes en el manejo integral del paciente oncológico.⁽⁴⁾

El objetivo de la revisión fue exponer los beneficios/perjuicios de la ingesta de agentes antioxidantes en los pacientes oncológicos.

Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica acerca de la biología molecular del cáncer, el EO en la enfermedad oncológica y la suplementación con antioxidantes combinada con radio-quimioterapia. Los criterios de búsqueda incluyeron artículos científicos, clásicos y de los últimos cinco años en idioma español e inglés. Los motores de búsqueda empleados fueron: PubMed, Wiley, Google Scholar y Direct Science. Se utilizaron como palabras clave: cáncer, estrés oxidativo, antioxidantes y terapias. El número de artículos consultados fue 103, de ellos se utilizaron 55 considerados más relevantes y acordes al tema de la revisión.

Desarrollo

En el año 2000, los investigadores *Hanahan* y *Weinberg* propusieron agrupar, bajo el término de Hallmarks of cancer (sellos del cáncer), seis características de las células neoplásicas que aseguran la progresión tumoral en interacción con el microambiente tumoral. Las mismas incluyen: señales proliferativas constitutivas, potencial replicativo sostenido, inhibición de señales antiproliferativas, resistencia a la apoptosis, inducción de neoangiogénesis y capacidad metastásica. Adicionalmente, los autores otorgaron la categoría de cualidad habilitante a la inestabilidad genética, como característica imprescindible para que se instauren los sellos del cáncer. Sin embargo, una actualización publicada por los mismos autores, incrementó a ocho los sellos del cáncer, al incluir la reprogramación metabólica y la evasión a la vigilancia del sistema inmune. Asimismo, la inflamación crónica se incluyó junto a la inestabilidad genética como cualidad habilitante.^(3,5)

La carcinogénesis es causada por variaciones genéticas y epigenéticas que alteran la integridad del genoma, y que le permiten a la célula transformada evadir mecanismos como la senescencia celular, la apoptosis, la dependencia de señales tróficas específicas del tejido y la vigilancia mediada por los mecanismos efectores del sistema inmune. El daño oxidativo puede afectar los sistemas de control epigenético y regular el EO. Probablemente, los sistemas de regulación epigenética, como las enzimas ADN-metil-transferasas, o los sistemas enzimáticos que controlan las modificaciones de las histonas y los procesos de maduración de los microARN que pueden estar afectados por el estado redox celular. Por todo ello el daño oxidativo podría alcanzar un escalón regulador especialmente complejo.⁽⁶⁾

El conocimiento en la biología de las EROs en la génesis del tumor, sugiere que varios aspectos relacionados con el control de los RL influyen en el desarrollo del tumor incluyendo inflamación, transformación, supervivencia, proliferación, invasión, angiogénesis y la metástasis. Específicamente, los RL pueden actuar directa o indirectamente sobre el ADN, modifica la expresión génica y la señalización celular.⁽⁷⁾ La característica distintiva del EO es la presencia de EROs

y las células cancerosas típicamente generan más EROs que las células normales.⁽²⁾

Tanto el H₂O₂ como el O₂ pueden inducir mutagénesis y también proliferación celular durante la carcinogénesis.⁽⁸⁾ Por ejemplo, en la leucemia mieloide crónica, la leucemia aguda linfocítica y no linfocítica, se han reportado niveles elevados de varias EROs como el O₂, H₂O₂, así como alteración en los niveles de enzimas como la superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, glutatión reductasa y catalasa, comparado con sujetos sanos. El aumento en la generación de EROs por los leucocitos, el aumento en la actividad de enzimas antioxidantes y niveles anormales de malondialdehído indican la existencia de un EO transitorio *in vivo* en los pacientes con leucemia.⁽⁹⁾

El estrés oxidativo como promotor del cáncer

Existen evidencias que demuestran la importancia del EO como mediador en procesos fisiológicos y en el cáncer. Los efectos nocivos o beneficiosos del EO en las células cancerígenas dependen de varios factores entre ellos, el tipo de tumor, el estadio del cáncer, las estrategias terapéuticas, la duración y los niveles de EROs, dado que son un arma de doble filo. Incrementos moderados en los niveles de EROs puede incrementar la proliferación tumoral, activar la señalización de vías de factores de crecimiento (por inhibición de fosfatasa) y estimular vías de respuesta resistentes a quimioterapia. Sin embargo, dado su alta reactividad, elevadas concentraciones de EROs puede causar daño oxidativo a proteínas y ácidos nucleicos que conlleven a la muerte celular. Por tanto, la homeostasis de las EROs en cáncer es compleja y contexto-dependiente.⁽⁴⁾

Señales proliferativas constitutivas

La carcinogénesis condiciona que las células adquieran la capacidad de proliferar independientemente de las señales que regulan el ciclo celular. Las EROs son mediadores de la señalización y pueden contribuir a la transformación maligna. Por ejemplo, la activación del factor inducible por hipoxia (HIF-1) promueve glicólisis y angiogénesis en los tumores.⁽⁷⁾ En general, las proteínas que sobreestimulan el ciclo celular se denominan oncoproteínas y son codificadas por

las variantes mutadas de los protooncogenes.⁽⁶⁾ Los receptores de factores de crecimiento y las moléculas que transducen la señal pueden actuar de manera aberrante.⁽¹⁰⁾

Los niveles de EROs también pueden activar factores de transcripción sensibles al estado redox los cuales favorecen la tumorigénesis, como los factores de transcripción FoxO (caja Forkhead clase O) que se activan en respuesta al aumento de los niveles de EROs y se traslocan al núcleo a través de la señalización de la ruta dependiente de quinasa c-Jun N-terminal. La activación de FoxO conduce a la expresión de proteínas celulares que sirven como captadores de EROs y regulan una amplia variedad de funciones celulares como la proliferación, la apoptosis y la diferenciación, las cuales pueden promover tumorigénesis y progresión del cáncer. También se plantea que a través de FoxO3, los elevados niveles de EROs inducidos por la inflamación crónica promueven la auto-renovación aberrante en las células tumorales. Las células tumorales expresan catalasa en exceso y producen grandes concentraciones de H₂O₂. De esta forma, el propio clon tumoral escapa a la acción tóxica del H₂O₂ y destruye las células sanas vecinas.⁽¹¹⁾ Adicionalmente, el Factor de Transcripción Nuclear-κB (NF-κB), se activa en presencia de EROs y regula la expresión de varias proteínas involucradas en la supervivencia y la apoptosis, por lo que se plantea está involucrado en la progresión tumoral.⁽¹²⁾

Evasión de señales antiproliferativas: proteínas supresoras de tumores

Los genes supresores de tumores codifican proteínas que limitan el crecimiento tumoral. Las más reconocidas son las proteínas relacionadas con el control del ciclo celular, como p53. Esta proteína se activa ante daños en el ADN y en respuesta al EO, censa el estado energético y controla la progresión del ciclo celular. En consecuencia, la inhibición de p53 desregula el ciclo celular y favorece la acumulación de mutaciones.⁽¹³⁾

Las proteínas supresoras de tumores como p53 son importantes en el sistema de defensa antioxidante celular, activa la expresión de genes antioxidantes en respuesta al EO como la glutatión peroxidasa 1 y la superóxido dismutasa 2 mitocondrial. Sin embargo, estudios recientes han revelado un papel pro-oxidante

de p53 por el cual las EROs celulares están incrementadas a consecuencia de la elevada transcripción de genes pro-apoptóticos. Existe un bucle de retroalimentación estrechamente regulado entre las EROs y FoxO, con EROs regula la actividad de FoxO a través de modificaciones postraduccionales e interacciones de proteínas y FoxO controla los niveles intracelulares de ROS. Se ha demostrado que p21 y p16 actúan como proteínas supresoras de tumores y esta función se extiende más allá del control del ciclo celular e incluye papeles importantes en la regulación del EO. En consecuencia, estas interacciones indican un papel potencial crítico de los genes supresores de tumores en la respuesta celular contra el EO y enfatizan los vínculos entre EROs y genes supresores de tumores que podrían ser dianas terapéuticas en enfermedades asociadas al daño oxidativo.⁽¹⁴⁾

Potencial replicativo sostenido: telómeros y telomerasa

El acortamiento de los telómeros es producto de la replicación y diferenciación celular y se mantienen estables por la acción de la telomerasa.⁽⁵⁾ Esta enzima pierde su actividad a medida que las células se diferencian, lo que también favorece la senescencia celular. La actividad enzimática se recupera con la transformación neoplásica (80-90 % de los cánceres), lo que rescata a las células tumorales de la diferenciación terminal, la senescencia y confiere inmortalidad replicativa.⁽¹⁵⁾ El control de la actividad de la misma ha sido abordado como alternativa terapéutica. En este sentido, se han estudiado inhibidores farmacológicos de la proteína y secuencias de nucleótidos que semejan los telómeros, para bloquear la actividad de la enzima.⁽¹⁶⁾

La tasa de acortamiento de los telómeros por división celular no es una constante sino que cambia de célula a célula en función del EO y las defensas antioxidantes. El daño oxidativo causa la disfunción de los telómeros y senescencia por diversos mecanismos. La región telomérica es susceptible al daño oxidativo dado el alto contenido de guaninas. Es por ello que en este sitio se encuentran aductos en una proporción hasta siete veces mayor respecto al resto del genoma. La 8-oxoguanina es la lesión más frecuente y se considera pre-mutagénica, conduce a transversiones (GC-TA), alteraciones que inducen roturas de simple cadena,

inadecuada replicación de los telómeros y un acortamiento acelerado de los mismos.⁽¹⁷⁾ El daño oxidativo es reparado menos eficientemente en la región de los telómeros y el EO acelera el acortamiento, mientras que los antioxidantes la desaceleran. La ausencia de la proteína TRF2 (del inglés telomeric repeat-binding factor) en el complejo shelterina desencadena el proceso de apoptosis porque el ADN es identificado como dañado, proceso mediado por p53 y la quinasa Ataxia Telangiectasia.⁽¹⁸⁾

Von Zglinicki y otros sugiere que los telómeros actúan como "centinelas" celulares del daño genómico y eliminan células "peligrosas" de una mayor proliferación. Los datos disponibles muestran que el acelerado acortamiento de los telómeros que se observa en caso de EO se revierte con el uso de antioxidantes. Los datos sugieren que las diferencias entre las cepas celulares en las tasas de acortamiento de los telómeros bajo estrés externo pueden deberse a diferentes capacidades de defensa antioxidante. Sin embargo, el EO es un fuerte agente causal en muchas enfermedades y existe la posibilidad de que el EO sistémico, ya sea causado por una capacidad antioxidante inusualmente baja o una inusualmente alta exposición a factores de EO, pueda explicar esta asociación.⁽¹⁸⁾ El EO favorece la ocurrencia de enfermedades asociadas al envejecimiento como el cáncer, el síndrome metabólico y las enfermedades cardiovasculares.⁽¹⁹⁾

Un estudio de *Farzaneh-Far* y otros indica que una dieta que contiene ácidos grasos antioxidantes omega-3 se asocia con una menor tasa de acortamiento de los telómeros, mientras que el déficit se correlaciona con una mayor tasa de acortamiento en los participantes del estudio. Del mismo modo, las mujeres que consumían una dieta carente de antioxidantes tenían telómeros más cortos y un riesgo moderado de desarrollar cáncer de mama, mientras que el consumo de una dieta rica en antioxidantes como la vitamina E, la vitamina C y betacaroteno se asociaron con telómeros más largos y un menor riesgo de cáncer de mama. Es decir, los antioxidantes pueden potencialmente proteger el ADN telomérico del daño oxidativo causado por agentes extrínsecos e intrínsecos.⁽¹⁹⁾

Reprogramación metabólica: efecto Warburg

La reprogramación metabólica que ocurre en las células neoplásicas no es solamente un ajuste metabólico para sustentar las necesidades energéticas y anabólicas de células en proliferación, sino que resulta un componente activo de la carcinogénesis.⁽⁵⁾ De ahí que actualmente, el metabolismo de la célula tumoral se haya convertido en blanco terapéutico para el tratamiento del cáncer. Warburg demostró que las células tumorales tienen un consumo elevado de glucosa que se incorpora a la ruta glicolítica para rendir ácido láctico, aun en presencia de niveles normales de oxígeno. Este fenómeno, nombrado efecto Warburg, se asoció inicialmente con alteraciones en la función mitocondrial en las células neoplásicas, de modo que la fosforilación oxidativa estaría desfavorecida, a pesar de que es energéticamente más eficiente.^(20,21)

Si bien la glicólisis anaerobia es una ruta poco eficiente desde el punto de vista energético, hoy se reconoce que esta alteración es parte de una adecuación metabólica más integral que provee energía en forma de ATP e intermediarios para la síntesis de macromoléculas que soportan la replicación celular. La rápida glicólisis anaerobia genera una condición de hipoxia induce la expresión de HIF-1 regula genes asociados a la hipoxia como el protooncogén MYC necesario para mantener la viabilidad celular y proliferar. El HIF-1 y el oncogén MYC activan la hexoquinasa 2 y la piruvato deshidrogenasa quinasa 1, que aleja el piruvato de las mitocondrias, desencadena la autofagia selectiva e induce el microARN-210. En estas condiciones se inhibe la fosforilación oxidativa, el ciclo de Krebs y se aumenta la conversión de glucosa en lactato. El transportador de glucosa 1 y la lactato deshidrogenasa A también son activados por HIF1 y MYC de forma independiente, lo que resulta en un aumento de la entrada de glucosa y generación de un microambiente tumoral ácido que favorece la evasión del sistema inmune. El nivel de EROs en las células cancerosas se contrarresta con el aumento de NADPH por la glicólisis ya que NADPH es un cofactor esencial para reponer el glutatión reducido que es un antioxidante fundamental.^(11,21,22)

Resistencia a la apoptosis

La apoptosis es un proceso de muerte estructurado que ocurre por etapas. El desbalance en las señales pro y anti-apoptóticas es una característica de las células neoplásicas.⁽⁵⁾ Se ha demostrado que muchas enzimas productoras de EROs, como la NADPH oxidasa y la xantina oxidasa pueden estimular la producción de EROs mitocondriales. Estos niveles moderados de EROs regulan la producción de citocinas proinflamatorias activa directamente el inflammasoma y la vía de las quinasas activadas por mitógenos (MAPK). La proliferación celular se ve favorecida por la disminución de la actividad de superóxido dismutasa 2 que resulta en un aumento de la producción de O_2 y disminución de H_2O_2 , mientras que el aumento de la actividad enzimática induce quiescencia. Sin embargo, altos niveles de EROs mitocondriales son capaces de inducir apoptosis por oxidación de los poros mitocondriales y autofagia y producir la liberación de factores proapoptóticos.⁽²³⁾

Las EROs están involucradas en las vías intrínsecas y extrínsecas de la apoptosis. Por ejemplo, varios genes pueden inducir selectivamente senescencia o muerte de las células cancerosas a través de la sensibilización a EROs.⁽⁴⁾ Por ejemplo, se ha observado que los fibroblastos tratados con bajas concentraciones de H_2O_2 se vuelven senescentes, mientras que el tratamiento con una alta concentración conduce a la necroptosis.⁽¹⁷⁾

Un régimen dietético saludable debe proporcionar suficientes antioxidantes como la vitamina A, C, E y los carotenoides, mientras que las condiciones inflamatorias, el consumo de alcohol y tabaco pueden generar un desequilibrio a favor del EO y la carcinogénesis. Los efectos protectores solo se han observado para la vitamina A dietética proveniente de fuentes vegetales (betacaroteno). La vitamina C tiene propiedades antioxidantes que actúan como neutralizador de RL y previenen la formación de nitrosaminas. La vitamina E actúa como neutralizador de RL para prevenir la peroxidación lipídica de los ácidos grasos poliinsaturados y bloquear la formación de nitrosaminas.^(24,25)

Es importante tener en cuenta que en la mayoría de las formas de muerte celular, la cascada de señalización utiliza EROs como moléculas mensajeras intermediarias y al ser inactivadas por los agentes antioxidantes se inhibe la

apoptosis y ejerce un efecto promotor del cáncer.⁽²⁶⁾ Entre los antioxidantes más comúnmente usados está el selenio que actúa como un cofactor de la glutatión peroxidasa. Si un individuo tiene deficiencia del mismo sus funciones se verán inhibidas y se favorece el daño oxidativo. Por tanto, la suplementación con selenio en esos casos debe constituir una alternativa terapéutica. Existe una relación inversa entre la ingesta de selenio y la mortalidad por cáncer. El selenio, un microelemento, es importante para las defensas antioxidantes del cuerpo como un componente integral de las enzimas metaloproteicas.⁽²⁷⁾

Inducción de angiogénesis

La formación de nuevos vasos sanguíneos es necesario para asegurar el acceso a nutrientes y el intercambio de gases de los tumores.⁽⁵⁾ Existen dos condiciones que estimulan la neoangiogénesis en cáncer: 1) la activación del HIF-1, como consecuencia del estado hipóxico en el microambiente tumoral; 2) pérdida de expresión del inhibidor de HIF-1. En ambos casos se expresa el Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (VEGF).⁽²⁸⁾ El papel de las EROs en la modulación de la señalización del VEGFR se atribuye en gran medida a la inactivación oxidativa reversible de la proteína tirosina fosfatasa, que inhibe la señalización mediante la desfosforilación de los componentes de la vía, incluido el propio receptor.⁽²⁹⁾ Se ha descrito que el O₂ y el H₂O₂ funcionan como moléculas de señalización para mediar la angiogénesis. La superóxido dismutasa, tiorredoxina y la NADPH oxidasa regulan la angiogénesis dependiente de EROs.⁽¹¹⁾

Capacidad metastásica

La metástasis implica diseminación de células cancerosas desde el tumor primario a los tejidos circundantes y a órganos distantes. La transición epitelio-mesénquima es el proceso fundamental en la metástasis tumoral. Se ha demostrado que las EROs promueven dicha transición al inducir la expresión y actividad de ciertas metaloproteinasas que median la degradación proteolítica de los componentes de la matriz extracelular.⁽⁹⁾ El H₂O₂ y el O₂ participan en la invasión y metástasis de células cancerosas. Existen numerosas evidencias clínicas

que relacionan los bajos niveles de catalasa o la acumulación de H₂O₂ con la incidencia de metástasis.⁽³⁰⁾

Sistema inmune y estrés oxidativo

La inmunovigilancia mediada por células T y células asesinas naturales (NK) pueden detectar y eliminar células transformadas. Las EROs son mediadores de señales importantes que intervienen en la activación de las células T y NK. Los neutrófilos y macrófagos también utilizan EROs para destruir las células cancerosas. Las células cancerosas también poseen la capacidad de inducir células inmunitarias promotoras de tumores, incluidas células T reguladoras, células supresoras derivadas de mieloides, macrófagos asociados a tumores y neutrófilos asociados a tumores. El incremento de EROs y varios tipos de células mieloides en el microambiente tumoral es característica de la inflamación crónica, la cual está muy relacionada con la promoción del cáncer.^(31,32) La comunicación cruzada entre los mediadores del EO puede formar un bucle de retroalimentación positivo denominado "oxi-inflamación", que determina las respuestas inmunitarias antitumorales.⁽³¹⁾ Los macrófagos y fibroblastos asociados a tumor se comunican entre sí en el microambiente tumoral, incrementa la malignidad, los EROs son fundamentales en dicha interacción al desencadenar activación aberrante de macrófagos e inmunosupresión. Las células mieloides supresoras de tumores promueven la progresión del cáncer vía EROs. El incremento de estas especies por NOX es uno de los factores más importantes en dicha supresión. Las células mieloides granulocitas usan EROs para suprimir células T en contacto físico cercano en el microambiente tumoral.⁽³³⁾

Estrés oxidativo inducido por nutrición inadecuada y terapias

La mayoría de los pacientes oncológicos padecen anorexia, teniendo en cuenta que la misma es multifactorial, puede deberse:⁽¹²⁾

a) Al paciente: fatiga, astenia, efectos adversos de medicamentos, ansiedad, dolor, disnea, depresión, alteraciones de la digestión, disfagia y factores metabólicos (hipercalcemia, hiponatremia y uremia).

b) La enfermedad: efectos producidos por el tumor por obstrucción mecánica local y a nivel sistémico por liberación de sustancias como serotonina, citoquinas (TNF, IL-1, IL-6 e Interferón).

c) Reacciones adversas de tratamiento oncoespecíficos:

- Radioterapia (RTP): mucositis, alteración del gusto, esofagitis, disfagia, dolor abdominal, enteritis.
- Quimioterapia (QTP): náuseas y vómitos, mucositis, enteritis y mala absorción intestinal
- Cirugía: disfagia, dolor, saciedad precoz y mala absorción intestinal
- Inmunoterapia: náuseas y vómitos.

Este hecho impide el correcto aporte de nutrientes y por lo tanto genera un déficit de vitaminas y otros antioxidantes que restrinjan la producción de RL. Este estado carencial puede verse agravado por las náuseas y los vómitos, inducidos por la propia enfermedad o como efectos secundarios de los tratamientos oncológicos, que dificultan la ingesta de alimentos (Fig.).⁽³⁴⁾

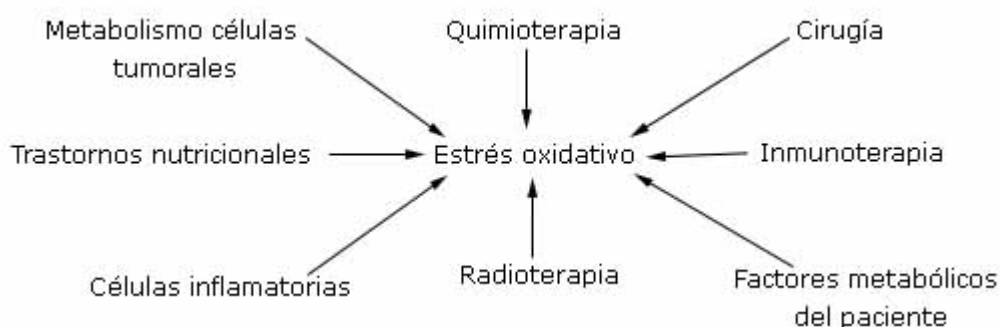


Fig.- Representación gráfica de los principales factores que influyen en la elevación del estrés oxidativo en los pacientes con cáncer.

Durante la QTP se han detectado valores elevados de los productos derivados de la peroxidación lipídica, una reducción de antioxidantes en plasma (vitamina C, E y carotenos), así como una reducción de los valores tisulares de glutatión en los pacientes.⁽³⁵⁾ Dentro de los agentes quimioterapéuticos, que inducen el EO, se

encuentran las Ciclofosfamida, Cisplatino, Busulfan, Mitomicina, Fluouracilo, Citarabina y Bleomicina.⁽³⁶⁾ Otros actúan exclusivamente a través de la producción de EROs y la inducción de la apoptosis: las antraciclinas (por ejemplo: Doxorubicina), complejos que contienen platino, agentes alquilantes (por ejemplo: Ciclofosfamida).⁽³⁷⁾ Las antraciclinas compiten con la coenzima Q10 como receptores de electrones y desvían estos del sistema de transporte mitocondrial, forma radicales O₂ en los cardiocitos. Este fenómeno es el principal responsable de la cardiotoxicidad limitante de dosis inducida por antraciclinas.⁽³⁸⁾ Aunque la QTP mejora los índices de supervivencia, el daño generado por el EO en los tejidos normales es un efecto secundario significativo que disminuye la calidad de vida de los pacientes.⁽³⁹⁾

Las radiaciones ionizantes interactúan con las células de manera directa o indirecta sobre el ADN. Los rayos X y γ actúan indirectamente por radiolisis del agua y generan RL. La eficacia de la RTP depende de la dosis, del órgano diana, el volumen del órgano irradiado, la radiosensibilidad del tejido y de la concentración de oxígeno. De este modo, en presencia de concentraciones elevadas de oxígeno, las radiaciones ionizantes generan grandes cantidades de EROs y provocan daño celular.⁽⁴⁰⁾ En un esfuerzo para oxigenar las células anóxicas del tumor se utilizó cámara hiperbárica. En el 2017, se realizó una revisión sistemática que incluyó 19 ensayos clínicos, que evaluó la respuesta de los tumores malignos después de RTP mientras se respira Oxigenación Hiperbárica versus aire. El tratamiento en cámara hiperbárica de los cánceres de cabeza y cuello redujo la mortalidad y la recidiva local del tumor al año y a los cinco años después de la terapia. Sin embargo, estas ventajas se logran a costa de algunos efectos adversos como lesiones graves en los tejidos por radiación y convulsiones durante la oxigenación.^(35,41) Con el objetivo de potenciar los efectos de la RTP la zona a irradiar debe estar oxigenada, por lo que el Ozonoterapia complementa el tratamiento del cáncer. Así, la capacidad del ozono de incrementar la transferencia de oxígeno asegura no solo mayor eficacia de la RTP sino que también reduce los efectos secundarios de la misma al proteger la célula sana por su capacidad de activar sistemas antioxidantes fundamentales contra los RL.⁽⁴²⁾

El ozono estimula la producción de las tres enzimas antioxidantes que forman la principal defensa del organismo ante los RL: la superóxido dismutasa, la catalasa y la glutatión peroxidasa, sistemas enzimáticos que muchos tipos de células cancerosas tienen deprimidos.⁽⁴³⁾ El pre-acondicionamiento con ozono provoca un EO transitorio y controlado que estimula la producción de EROs y POL (producto de la lipoperoxidación) que actúan como moléculas señalizadoras cruciales que potencian la actividad de las enzimas antioxidantes y reducen el EO crónico y/o favorecen la adaptación al mismo. El ozono se utiliza como coadyuvante por el sinergismo terapéutico con la QTP y RTP, al neutralizar gran cantidad de RL que se generan con ambos tratamientos, mejora la calidad de vida y contrarresta los efectos adversos.⁽⁴⁴⁾

Uso de agentes antioxidantes en pacientes oncológicos

Según la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), ha sido corroborado que una dieta baja en frutas y verduras correlaciona con un mayor riesgo de cáncer en orofaringe. Las vitaminas A, C y E son antioxidantes presentes en los alimentos que permiten reducir la generación de RL, por lo que aconsejan que los pacientes con cáncer obtengan antioxidantes a partir de fuentes alimentarias (al menos 2,5 tazas de frutas y verduras de diferentes colores cada día), en vez de ingerirlos mediante suplementos en la dieta.⁽³⁸⁾

Lesperance y otros evaluaron 90 pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos que fueron tratadas con QTP y dosis elevadas de vitaminas. Las pacientes suplementadas no presentaron diferencias significativas en el pronóstico, respecto a los pacientes que no se suplementaron.⁽⁴⁵⁾ *Pathak* y otros examinaron los efectos en la respuesta y la supervivencia de 136 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, de la administración de vitamina C, E y betacaroteno concomitante a QTP, sin observar diferencias significativas respecto al grupo no suplementado.⁽⁴⁶⁾ *Ladas* y otros realizaron una revisión sistemática de los estudios aleatorizados sobre antioxidantes y QTP. Tras el análisis de los datos publicados, los autores resumen que por la heterogeneidad de las neoplasias estudiadas, de los tratamientos citostáticos y de los suplementos antioxidantes,

no se pueden extraer conclusiones definitivas sobre la eficacia y seguridad del uso de agentes antioxidantes administrados conjuntamente con QTP.⁽⁴⁷⁾

Por otra parte, varios estudios han identificado los posibles efectos de los agentes antioxidantes sobre la radiosensibilidad. *Bairati* y otros estudiaron 540 pacientes con tumores de cabeza y cuello en tratamiento de RTP a los que aleatorizaron para recibir tratamiento de RTP con alfatocoferol y betacaroteno frente a placebo. Los resultados demostraron una reducción significativa de los efectos secundarios de la RTP; sin embargo, estos efectos beneficiosos se vieron contrarrestados por el hecho de que el grupo experimental presentó una mayor tasa de recidiva local.⁽⁴⁸⁾ Aunque, existen estudios aleatorizados en los que se evidencia que los suplementos con antioxidantes disminuyen la efectividad de la RTP. *Ferreira* y otros estudiaron 54 pacientes con cáncer de cabeza y cuello a recibir vitamina E frente a placebo antes y después de la RTP. La suplementación redujo la tasa de mucositis, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia.⁽⁴⁹⁾

Otros meta-análisis de ensayos aleatorios (170 525 participantes), avalan que no existen pruebas convincentes de que los suplementos antioxidantes posean un efecto beneficioso sobre la incidencia de cánceres gastrointestinales. Los antioxidantes betacaroteno, vitaminas A, C o E pueden incrementar la mortalidad global. Por lo tanto, no se debe recomendar la utilización de suplementos antioxidantes como una medida preventiva. El selenio disminuyó significativamente la incidencia de carcinoma hepatocelular en grupos de pacientes de alto riesgo, el selenio es el único suplemento antioxidante probado que puede presentar efectos beneficiosos sobre la incidencia de carcinoma hepatocelular.⁽²⁷⁾

Se han realizado varios estudios relacionados con el uso de vitamina E en pacientes con neuropatía periférica inducida por cisplatino, donde se evaluó su efecto neuroprotector. *Pace* y otros evaluaron el efecto neuroprotector de la vitamina E como suplemento antioxidante en 27 pacientes con Melanoma tratados con Cisplatino, y se constató disminución de la neurotoxicidad en los pacientes tratados con vitamina E en comparación con los que recibieron Cisplatino solamente.⁽⁵⁰⁾ Posteriormente estudió a 41 pacientes tratados con Cisplatino con

los resultados similares, lo que evidenció que la suplementación con vitamina E reduce el riesgo de desarrollar neurotoxicidad inducida por cisplatino.⁽²⁵⁾ *Albers* y otros identificaron un total de 29 ensayos clínicos, que incluían a casi 3000 participantes que recibieron fármacos anticancerosos que contienen platino para diversos tipos de cáncer, informó que la amifostina, el calcio y el magnesio, el glutatión y la vitamina E mostraron resultados moderados pero alentadores que favorecieron su capacidad de reducir la neurotoxicidad del Cisplatino.⁽³⁶⁾

Se han realizado revisiones sistemáticas de ensayos aleatorizados relacionadas con el uso de los antioxidantes en los pacientes oncológicos. La suplementación con selenio ha sido evaluada en cuanto a la reducción de los efectos secundarios de la QTP, la RTP y el linfedema crónico postquirúrgico y la mejoría de la calidad de vida de los pacientes con cáncer; pero no existe suficiente evidencia de que sea efectiva. Otros ensayos controlados aleatorizados para evaluar la incidencia de mucositis en terapias oncoespecíficas y la respuesta de la misma con suplementos de minerales (zinc, fosfato de calcio y selenio), obtuvieron mejor resultado con el selenio y se observó que los pacientes con tenían un suplemento de minerales durante terapias son menos propensos a experimentar mucositis.⁽⁵¹⁾ *Puspitasari* y otros, evaluaron los beneficios y riesgos de la administración de selenio durante la RTP, identificaron 16 estudios clínicos donde se determinó los niveles de selenio en la sangre para evaluar los efectos de la RTP. La suplementación de Se mejoró las condiciones generales de los pacientes, su calidad de vida y disminuyó los efectos secundarios del tratamiento. A la dosis de selenio utilizado en estos estudios (200-500 mg / día), la suplementación no redujo la eficacia de la radioterapia, y no se informó toxicidades.⁽⁵²⁾ Posteriormente *Muecke* realizó un estudio aleatorizado Fase III para evaluar el efecto radioprotector del suplemento selenio en 81 pacientes con Carcinoma Epidermoide de Cérvix y 39 de Cabeza y Cuello. En el mismo se determinó en sangre los niveles de selenio y no se presentó efectos adversos, concluyendo que la suplementación de selenio tiene un efecto radioprotector en pacientes con cáncer y debería ser considerado como una opción de tratamiento adyuvante en sujetos con deficiencia del microelemento.⁽⁵³⁾

Perspectivas futuras

Mundialmente, es creciente el empleo del ozono como complemento terapéutico para diferentes enfermedades relacionadas con el EO incluido el cáncer.⁽⁵⁴⁾ La mayoría de los estudios consultados coinciden en las diferentes acciones del ozono que muestran buenos resultados por no presentar complicaciones en la práctica clínica y el aumento de la calidad de vida de los pacientes, al disminuir los efectos secundarios ocasionados por la QTP y la RTP. En Cuba la Ozonoterapia muestra efectos beneficiosos en pacientes cubanos con cáncer óseo, mediante la reducción del tamaño del tumor, los parámetros tumorales y en el alivio de los síntomas relacionados.⁽⁵⁵⁾ No obstante los estudios en cáncer son escasos, se considera una práctica emergente y precisa más estudios científicos que demuestren su eficacia.

Consideraciones finales

El cáncer es *per se*, una enfermedad inductora de estrés oxidativo debido a las alteraciones metabólicas de las células neoplásicas, la malnutrición y los tratamientos oncoespecíficos. Las EROs en las células malignas pueden tener efectos positivos o negativos en dependencia de varios factores, como los tipos de tumores, la etapa del cáncer, las terapias, la especificidad, la duración y los niveles de EROs. Las EROs tienen un rol dual en el cáncer. Debido a la elevada demanda metabólica de las células cancerosas para proliferar, estas células tienen una alta producción de EROs en comparación con las células no cancerosas. Por otro lado, las células cancerosas son más dependientes de los procesos de neutralización de EROs y de remoción de biomoléculas oxidadas. Es indiscutible que un aumento modesto en los niveles de EROs puede acelerar la tasa de proliferación de células cancerosas, activar las vías de señalización del factor de crecimiento mediante la inhibición de las fosfatasa y estimular vías de respuesta a estrés que promueven resistencia a la quimioterapia. Sin embargo, a causa de la alta reactividad de las EROs, altas concentraciones pueden causar daño oxidativo a las proteínas y los ácidos nucleicos, lo que conduce a la muerte celular. Por tanto, la homeostasis de las EROs en el cáncer es compleja y depende

del contexto. Elucidar los mecanismos de regulación redox intracelular es fundamental para comprender la biología de las células cancerosas y desarrollar estrategias terapéuticas exitosas. Un régimen dietético saludable debe proporcionar suficientes antioxidantes, así como la suplementación de selenio en aquellos pacientes con deficiencia del mismo. El uso de ozono debe considerarse como una opción de tratamiento coadyuvante por sinergismo terapéutico con la quimio y radioterapia, que contrarresta los efectos adversos y logra que el paciente tolere mejor los tratamientos oncoespecíficos.

Referencias bibliográficas

1. Viñas G, Puig T, Porta R. Estrés oxidativo en pacientes con cáncer: dos caras de una misma moneda. *Medicina clínica*. 2012;139(4):171-5.
2. García Triana BE, Saldaña Bernabeu A, Saldaña García L. El estrés oxidativo y los antioxidantes en la prevención del cáncer. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 2013;12(2):187-96.
3. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100(1):57-70.
4. Zhang J, Duan D, Song ZL, Liu T, Hou Y, Fang J, et al. Small molecules regulating reactive oxygen species homeostasis for cancer therapy. *Medicinal Research Reviews*. 2021;41(1):342-94.
5. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*. 2011;144(5):646-74.
6. León Jd, Pareja A. Inmunología del cáncer II: bases moleculares y celulares de la carcinogénesis. Lima: Horizonte Médico. 2019;19(2):84-92.
7. Gupte A, Mumper RJ. Elevated copper and oxidative stress in cancer cells as a target for cancer treatment. *Cancer treatment reviews*. 2009;35(1):32-46.
8. Sever R, Brugge JS. Signal transduction in cancer. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2015;5(4):a006098.
9. Karlsson MC, Gonzalez SF, Welin J, Fuxe J. Epithelial-mesenchymal transition in cancer metastasis through the lymphatic system. *Molecular oncology*. 2017;11(7):781-91.

10. Batson S, Mitchell SA, Windisch R, Damonte E, Munk VC, Reguart N, et al. Tyrosine kinase inhibitor combination therapy in first-line treatment of non-small-cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. *OncoTargets and therapy*. 2017;10:2473.
11. Arfin S, Jha NK, Jha SK, Kesari KK, Ruokolainen J, Roychoudhury S, et al. Oxidative Stress in Cancer Cell Metabolism. *Antioxidants*. 2021;10(5):642.
12. Salganik RI. The benefits and hazards of antioxidants: controlling apoptosis and other protective mechanisms in cancer patients and the human population. *Journal of the American college of nutrition*. 2001;20(sup5):464S-72S.
13. Kasthuber ER, Lowe SW. Putting p53 in context. *Cell*. 2017;170(6):1062-78.
14. Vurusaner B, Poli G, Basaga H. Tumor suppressor genes and ROS: complex networks of interactions. *Free Radical Biology and Medicine*. 2012;52(1):7-18.
15. Jafri MA, Ansari SA, Alqahtani MH, Shay JW. Roles of telomeres and telomerase in cancer, and advances in telomerase-targeted therapies. *Genome medicine*. 2016;8(1):1-18.
16. Ivancich M, Schrank Z, Wojdyla L, Leviskas B, Kuckovic A, Sanjali A, et al. Treating cancer by targeting telomeres and telomerase. *Antioxidants*. 2017;6(1):15.
17. Gavia-García G, Rosado-Pérez J, Arista-Ugalde TL, Aguiñiga-Sánchez I, Santiago-Osorio E, Mendoza-Núñez VM, et al. Telomere Length and Oxidative Stress and Its Relation with Metabolic Syndrome Components in the Aging. *Biology*. 2021;10(4):253.
18. Von Zglinicki T. Oxidative stress shortens telomeres. *Trends in biochemical sciences*. 2002;27(7):339-44.
19. Shamma MA. Telomeres, lifestyle, cancer, and aging. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2011;14(1):28.
20. Lu J, Tan M, Cai Q. The Warburg effect in tumor progression: mitochondrial oxidative metabolism as an anti-metastasis mechanism. *Cancer letters*. 2015;356(2):156-64.
21. Liberti MV, Locasale JW. The Warburg effect: how does it benefit cancer cells? *Trends in biochemical sciences*. 2016;41(3):211-8.

22. Sullivan LB, Chandel NS. Mitochondrial reactive oxygen species and cancer. *Cancer & metabolism*. 2014;2(1):1-12.
23. Idelchik MdPS, Begley U, Begley TJ, Melendez JA. Mitochondrial ROS control of cancer. *Seminars in cancer biology*: Elsevier; 2017:
24. NavaneethaKrishnan S, Rosales JL, Lee K-Y. ROS-mediated cancer cell killing through dietary phytochemicals. *Oxidative medicine and cellular longevity*; 2019.
25. Pace A, Giannarelli D, Galie E, Savarese A, Carpano S, Della Giulia M, et al. Vitamin E neuroprotection for cisplatin neuropathy: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2010;74(9):762-6.
26. Ozben T. Oxidative stress and apoptosis: impact on cancer therapy. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2007;96(9):2181-96.
27. Dennert G, Horneber M. Selenium for alleviating the side effects of chemotherapy, radiotherapy and surgery in cancer patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006(3). DOI: [10.1002/14651858.CD005037.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005037.pub2)
28. Chen Z, Xu X, Hu J. Role of pericytes in angiogenesis: focus on cancer angiogenesis and anti-angiogenic therapy. *Neoplasma*. 2016;63(2):173-82.
29. Kim Y-M, Kim S-J, Tatsunami R, Yamamura H, Fukai T, Ushio-Fukai M, et al. ROS-induced ROS release orchestrated by Nox4, Nox2, and mitochondria in VEGF signaling and angiogenesis. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2017;312(6):C749-C64.
30. Tsai J-Y, Lee M-J, Chang MD-T, Huang H. The effect of catalase on migration and invasion of lung cancer cells by regulating the activities of cathepsin S, L, and K. *Experimental cell research*. 2014;323(1):28-40.
31. Aboeella NS, Brandle C, Kim T, Ding Z-C, Zhou G. Oxidative Stress in the Tumor Microenvironment and Its Relevance to Cancer Immunotherapy. *Cancers*. 2021;13(5):986.
32. Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, Patel SP, Frampton GM, Miller V, et al. Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers. *Molecular cancer therapeutics*. 2017;16(11):2598-608.
33. Liao Z, Chua D, Tan NS. Reactive oxygen species: a volatile driver of field cancerization and metastasis. *Molecular cancer*. 2019;18(1):1-10.

34. Tapia AS, Martínez-Sánchez G. La ozonoterapia y su fundamentación científica. *Ozone Therapy Global Journal*. 2012;2(1):163-98.
35. Hidalgo-Tallón F, Torres L. Ozonoterapia en medicina del dolor: revisión. *Revista de la sociedad española del dolor*. 2013;20(6):291-300.
36. Albers JW, Chaudhry V, Cavaletti G, Donehower RC. Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014(3). DOI: [10.1002/14651858.CD005228.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005228.pub4)
37. Cassileth B, Yarett I. Antioxidant supplementation in patients with cancer: is it safe and effective. *The ASCO Post*. 2012;3:15.
38. Yasueda A, Urushima H, Ito T. Efficacy and interaction of antioxidant supplements as adjuvant therapy in cancer treatment: a systematic review. *Integrative cancer therapies*. 2016;15(1):17-39.
39. Bami C, Bao T, Deng G. Natural products and complementary therapies for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2016;98:325-34.
40. Clavo B, Santana-Rodríguez N, Llontop P, Gutiérrez D, Suárez G, López L, et al. Ozone therapy as adjuvant for cancer treatment: Is further research warranted? *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*; 2018.
41. Riley P, Glenny AM, Hua F, Worthington HV. Pharmacological interventions for preventing dry mouth and salivary gland dysfunction following radiotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(7). DOI: [10.1002/14651858.CD012744](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012744)
42. Zou Z, Chang H, Li H, Wang S. Induction of reactive oxygen species: an emerging approach for cancer therapy. *Apoptosis*. 2017;22(11):1321-35.
43. García BE, Goncalves AC. Ozonoterapia y Virus Papiloma Humano en Cuello Uterino. *Ozone Therapy Global Journal*. 2019;9(1):145-60.
44. Tirelli U, Cirrito C, Pavanello M, Del Pup L, Lleshi A, Berretta M, et al. Oxygen-ozone therapy as support and palliative therapy in 50 cancer patients with fatigue-A short report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(22):8030-3.
45. Lesperance M, Olivotto I, Forde N, Zhao Y, Speers C, Foster H, et al. Mega-dose vitamins and minerals in the treatment of non-metastatic breast cancer: an

- historical cohort study. *Breast cancer research and treatment*. 2002;76(2):137-43.
46. Pathak AK, Bhutani M, Guleria R, Bal S, Mohan A, Mohanti BK, et al. Chemotherapy alone vs. chemotherapy plus high dose multiple antioxidants in patients with advanced non small cell lung cancer. *Journal of the American College of Nutrition*. 2005;24(1):16-21.
47. Ladas EJ, Jacobson JS, Kennedy DD, Teel K, Fleischauer A, Kelly KM, et al. Antioxidants and cancer therapy: a systematic review. *Journal of clinical oncology*. 2004;22(3):517-28.
48. Bairati I, Meyer F, Jobin E, Gélinas M, Fortin A, Nabid A, et al. Antioxidant vitamins supplementation and mortality: a randomized trial in head and neck cancer patients. *International journal of cancer*. 2006;119(9):2221-4.
49. Ferreira IB, Lima EdNS, Canto PPL, Gontijo CA, Maia YCdP, Pena GdG, et al. Oral Nutritional Supplementation Affects the Dietary Intake and Body Weight of Head and Neck Cancer Patients during (Chemo) Radiotherapy. *Nutrients*. 2020;12(9):2516.
50. Pace A, Savarese A, Picardo M, Maresca V, Pacetti U, Del Monte G, et al. Neuroprotective effect of vitamin E supplementation in patients treated with cisplatin chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(5):927-31.
51. Lee S. Mineral derivatives in alleviating oral mucositis during cancer therapy: a systematic review. *PeerJ*. 2015;3:e765.
52. Puspitasari IM, Abdulah R, Yamazaki C, Kameo S, Nakano T, Koyama H, et al. Updates on clinical studies of selenium supplementation in radiotherapy. *Radiation Oncology*. 2014;9(1):1-9.
53. Muecke R, Micke O, Schomburg L, Buentzel J, Kisters K, Adamietz IA, et al. Selenium in radiation oncology—15 years of experiences in Germany. *Nutrients*. 2018;10(4):483.
54. Cerpa Pérez R. El uso de la ozonoterapia como tratamiento complementario en el cáncer: una revisión bibliográfica; 2018.
55. Carballo LC, Hernández AA, Frías SH. Ozonoterapia sistémica mediante la insuflación rectal aplicada a pacientes con cáncer óseo. *Hospital Lenin*. 2016 [acceso 26/03/2021]. Disponible en:

<http://www.convencionalud2018.sld.cu/index.php/convencionalud/2018/paper/view/1022>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Tammy Alonso Díaz: Idea original, recolección de datos, escritura del manuscrito.

Janet Cueto González: Recolección de datos.

Julián Martínez Carrasco: Recolección de datos.

Elizabeth Reyes Reyes: Revisión y edición del manuscrito final.