



ISSN: 1561-3194

Rev. Ciencias Médicas. julio-dic. 1999; 3(2):51-60

ARTÍCULO ORIGINAL

Estrés oxidativo y cáncer del cuello uterino

Oxidative stress and cervical-uterine cancer

Jorge M. Balestena Sánchez¹, Mario Sánchez Mojarrieta², Roselina Sánchez Triana³, María Teresa Paz Rodríguez⁴.

¹Especialista de Primer Grado Obstetricia y Ginecología. Instructor. Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico "Abel Santamaría Cuadrado". Pinar del Río.

²Especialista de Primer Grado en Bioquímica Clínica. Asistente. Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico "Abel Santamaría Cuadrado". Pinar del Río.

³Especialista de Primer Grado Obstetricia y Ginecología. Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico "Abel Santamaría Cuadrado". Pinar del Río.

⁴Especialista de Primer Grado Medicina Interna. Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico "Abel Santamaría Cuadrado". Pinar del Río.

RESUMEN

Realizamos un estudio prospectivo en 70 mujeres (40 con cáncer de cuello uterino y 30 sin cáncer de cuello uterino) en el hospital "Abel Santamaría" entre marzo y diciembre de 1995, con el objetivo de relacionar la concentración de Malonodialdehido (MDA) como marcador del estrés oxidativo con el cáncer de cuello uterino. A todas las pacientes se les determinó la concentración de MDA por la técnica de Espectrofotometría, se relacionó con otras variables como infección vaginal y hábito de fumar. Los resultados se expresaron en la media y la desviación estándar, utilizamos la comparación múltiple de medias con un nivel de significación de $p < 0,05$ para determinar asociación entre las variables. La concentración de MDA fue significativamente mayor en el grupo de estudio ($10,2 \pm 2,6 \cdot 10^{-2}$ nmol / l) que en el grupo de control ($6,3 \pm 1,4 \cdot 10^{-2}$ nmol / l). El aumento de MDA fue progresivo desde el estado de Carcinoma « in situ » y al grupo control. Entre tanto las concentraciones de MDA fueron significativamente superiores en mujeres con cáncer fumaran o no respecto al control; mientras fue significativa la diferencia entre las concentraciones de MDA y las pacientes con o sin infección vaginal de ambos grupos. Estos datos sugieren el incremento de la peroxidación lipídica de membranas celulares por radicales libres (RL) en el cáncer de cuello uterino.

DeCS: RADICALES LIBRES, NEOPLASMAS DEL CUELLO UTERINO, ESTRÉS OXIDATIVO.

ABSTRACT

A prospective study was carried out in 70 women (40 having cervix cancer and 30 without cervix cancer) at Abel Santamaria General Hospital between March and December 1995, aimed at relating Malonodialdehyde (MDA) concentration as a maker of reflex for cervix cancer. All of the patients had the determination of MDA concentration by means of Spectrophotometry and it was related to other variables such as vaginal infection and smoking. Results were expressed in the mean and the standard deviation, multiple comparison of means was used having a significance level of $P < 0,05$ for determining the association between variables. MDA concentration was significantly higher in the study group ($10,2 \pm 2,6 \cdot 10^{-2}$ nmol / L) than in the control group ($6,3 \pm 1,4 \cdot 10^{-2}$ nmol / L). The increase of MDA was progressing from "microinfiltrating carcinoma in situ", these two stages are significant as compared to "in situ" and the control group. Meanwhile MDA concentrations were significantly higher in women who had the smoking habit or not having this habit as compared the control group; while there was a significant difference between MDA concentration and female patients with/ without vaginal infection in both groups. These data suggest the increase of lipid peroxidation of cell membranes by free radicals (FR) in cervix cancer.

DeCS: FREE RADICAL, CERVIX NEOPLASMS, OXIDATIVE STRESS.

INTRODUCCIÓN

El término común "cáncer" se refiere en forma amplia a todos los tipos de neoplasias malignas; a pesar de sus diferentes sitios de origen, manifestaciones clínicas, velocidad de evolución, vías de propagación y pronóstico final, comparten ciertos atributos biológicos fundamentales que las diferencian de otras enfermedades, estas son: su capacidad para crecer, invadir, metastasizar y matar el tejido del huésped, así como su principal característica "la autonomía". ¹

Esta enfermedad afecta todos los sistemas del organismo humano, pero su frecuencia varía de hombre a mujer. Específicamente en la mujer la mayor frecuencia de cáncer lo ocupa el de la mama, seguido por el de cuello uterino. ²

Desde el punto de vista epidemiológico ningún proceso maligno ha sido estudiado en mayor magnitud que el carcinoma de cuello y entre los diversos factores etiopatogénicos y predisponentes de este cáncer están: Edad precoz en el comienzo de las relaciones sexuales, paridad elevada, infecciones vaginales (virus del papiloma humano y el herpes de virus tipo 2) y la producción de Radicales Libres. ³

Y so estas, justamente, sustancias que por casualidad o no, se citan al final de esta listado y a las cuales hemos dedicado nuestro trabajo, por cuanto en los últimos años y con mayor frecuencia se asocian al proceso del envejecimiento y gran número de enfermedades, muy especialmente al cáncer. Por lo que se ha pensado sino serán los Radicales Libres la base molecular de un mecanismo patogénico único, sencillo y universal de la cancerogénesis. ⁴

Los Radicales Libres de Oxígeno (RLO) son especies químicas con un orbital electrónico impareado, es decir, con un solo electrón en lugar de dos que lleva cada orbital; esto hace a la molécula más inestable y por lo tanto más reactiva. Actualmente se emplea el término de Especies Reactivas de Oxígeno (EOR).

El desequilibrio entre la producción de RLO y la defensa antioxidante conduce al estrés oxidativo que se acompaña de gran variedad de cambios bioquímicos y fisiológicos que pueden llevar a la insuficiencia funcional y la muerte celular. En los últimos años, cada vez con más frecuencia, se asocia este proceso a los mecanismos patogénicos.

Por cuanto nuestro trabajo explora el estado de oxidación peroxídica de lípidos (OPL) en las mujeres con cáncer del cuello uterino mediante la detección del producto de su degradación final el Malondialdehído (MDA); siendo esta la razón de ser de este trabajo.

METODO

Se realizó un estudio prospectivo en 70 pacientes, 40 de las cuales tuvieron el diagnóstico de carcinoma de cuello uterino (grupo estudio) y el resto 30 pacientes formaron el grupo de control, las cuales fueron seleccionadas de modo que se pudieran controlar el factor edad y enfermedad.

La investigación se realizó en el Hospital "Abel Santamaría" de Pinar del Río entre los meses de marzo y diciembre de 1995.

La variable dependiente fue la determinación de MDA como marcador del estrés oxidativo por RLO en las membranas celulares, mientras las variables independientes fueron hábito de fumar y presencia de infección vaginal.

La técnica Espectofotométrica empleada para determinar MDA fue la descrita por Yagi⁵ que usa como reactivo el Acido Tiobarbitúrico.

Los datos fueron llevados a una encuesta, a través de entrevista personal e íntima con la paciente.

Los resultados obtenidos se expresaron en la media y la desviación estándar; se utilizó la comparación múltiple de medias con un nivel de significación de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Determinación del DMA en los diferentes grupos.

En la tabla 1 se muestra los valores de MDA correspondiente a cada grupo. La concentración de DMA está dada en 10^{-2} nmol/l. Así, el grupo estudio formado por las pacientes con cáncer de cuello uterino tuvieron en promedio de $10,2 \pm 2,6 * 10^{-2}$ nmol/l, mientras que en el grupo control el promedio fue de $6,3 \pm 1,4 * 10^{-2}$ nmol/l. Esta diferencia fue significativa.

Tabla 1. Estrés oxidativo y cáncer de cuello uterino. Comparación de los valores promedios de MDA. Hospital "Abel Santamaría". Marzo- Diciembre 1995

Parámetro	Grupo Estudio (n=40) X ± DE	Grupo Control (n=30) X ± DE
Concentración de Malonildialdehído (MDA) (en 10^{-2} nmol/l)	10,2 ± 2,6*	6,3* - 1,4

$p < 0,05$

Fuente: Encuestas

Concentración de DMA según evolución histopatológica por biopsia.

En la tabla 2 se muestra un interesante resultado al ser comparado con el grupo control.

Tabla 2. Estrés oxidativo y cáncer de cuello uterino. Comparación de los valores de MDA según evolución hispatológica por biopsia. Hospital "Abel Santamaría". Marzo-Diciembre 1995.

Concentración de MDA			
(en 10^{-2} nmol/l)			
Grupos	n	X ± DE	Significación
Control	30	6,3 ± 1,4	No
Estudio "in situ"	23	7,0 ± 1,6	No
Macroinfiltrante	7	10,3 ± 3,0	*(a)
Infiltrante	10	13,3 ± 3,2	*(b)

a. Con respecto al grupo control

b. Con respecto al grupo control, in situ y microinfiltrante.

En este se observa que la concentración de MDA es creciente según avanza el daño histológico por la neoplasia maligna de modo que en los casos con carcinoma in situ fue de $7,0 \pm 1,6 \cdot 10^{-2}$ nmol/l; de $10,3 \pm 3,0 \cdot 10^{-2}$ nmol/l en las pacientes con carcinoma microinfiltrante y de $13,3 \pm 3,2 \cdot 10^{-2}$ nmol/l en pacientes con carcinoma infiltrante. En los tres casos los valores medios de MDA son superiores al valor promedio de MDA del grupo control.

Entre los valores de MDA de grupo control y el carcinoma in situ, no existió significación estadística; sin embargo, en el resto de las categorías evolutivas (microinfiltrantes e infiltrantes) las diferencias de concentración de MDA que les correspondieron si fueron significativas tanto con respecto al grupo control, como entre ellos mismos y el in situ.

Concentración de DMA según presencia o no de infección vaginal.

En la tabla 3 vemos como la concentración de MDA es significativamente diferente en las mujeres con infecciones vaginales de ambos grupos ($11,2 \pm 3,6 \cdot 10^{-2}$ nmol/l en el grupo de estudio y $5,2 \pm 1,4 \cdot 10^{-2}$ nmol/l en grupo control), de igual forma se comportan los valores para ambos grupos en las mujeres sin infección ($9,0 \pm 2,4 \cdot 10^{-2}$ nmol/l para el grupo de estudio y $5,2 \pm 1,4 \cdot 10^{-2}$ nmol/l para el grupo control).

Tabla 3. Estrés oxidativo y cáncer de cuello uterino. Comparación de los valores de MDA según infección vaginal. Hospital "Abel Santamaría". Marzo- Diciembre 1995

Infección vaginal	Grupo Estudio X ± DE (10 ⁻² nmol/l)	Grupo Control X ± DE	Significación
SI	11,2 ± 3,6	7,2 ± 2,2	∞
NO	9,0 ± 2,4	5,2 ± 1,4	∞

- p < 0,05

Fuente: Encuestas

Cuando se analizan los valores de la concentración de MDA dentro de un grupo ya sea estudio o control no se observan diferencias significativas entre la presencia o no de infecciones.

Comportamiento de la concentración de DMA según hábito de fumar.

En la tabla 4 se observa que dentro del grupo estudio, las mujeres que fumaban tienen una concentración de MDA de $11,7 \pm 3,2 \times 10^{-2}$ nmol/l con respecto a las que no fumaban con $8,7 \pm 2,8 \times 10^{-2}$ nmol/l, lo que es significativamente diferente. No se comporta de esta forma en el grupo control, donde al comparar la concentración de MDA (fumadoras $7,4 \pm 2,4 \times 10^{-2}$ nmol/l; no fumadoras $5,2 \pm 1,8 \times 10^{-2}$ nmol/l), no se encontró diferencia significativa.

Tabla 4. Estrés oxidativo y cáncer de cuello uterino. Comparación de los valores de MDA según hábito de fumar. Hospital "Abel Santamaría". Marzo- Diciembre 1995

Habito de fumar	Grupo Estudio X ± DE	Grupo Control X ± DE	Significación.
SI	11,7 ± 3,2	7,4 ± 2,4	∞
NO	8,7 ± 2,8	5,2 ± 1,8	∞

- p < 0,05

Fuente: Encuestas.

Al observar los niveles promedios de la concentración de MDA entre las fumadoras de ambos grupos, se encontró diferencia significativa, al igual que entre las no fumadoras de ambos grupos.

DISCUSIÓN

Al comparar los valores promedios del producto final de la OPL, es decir el MDA, es significativamente mayor en el grupo con cáncer, esto sin dudas expr esa la mayor actividad de degradación de membranas celulares por la OPL como respuesta al daño por RL.

El resultado obtenido es el esperado, pues, si tenemos en cuenta que los radicales libres a través de la OPL (como vías periféricas muy vinculadas con la central por daño al DNA) desempeñan un papel muy importante en la cancerogénesis y el MDA es el producto final mayoritario de la OPL, entonces en el cáncer de cuello uterino como en el resto de las neoplasias malignas los RL pueden jugar un papel determinante en su etiología y fisiopatología general.^{3,4,6}

En el carcinoma in situ, la lesión intraepitelial, no ha invadido la membrana basal y por lo tanto no hay metástasis, de modo que el daño celular, es aun mínimo en comparación con los demás. De acuerdo a los resultados obtenidos pudiera pensarse que el carcinoma in situ debido a proceso inflamatorio intenso que lo acompaña. Las cantidades de MDA fueron mayores como expresión de una intensa OPL producto de la gran cantidad de radicales superóxidos que produce normalmente en estas condiciones los macrófagos y polimorfonulares.

Ya en el carcinoma microinfiltrante donde la lesión histopatológica es mayor, con invasión de la capa basal (con variable de profundidad); es lógico un resultado como el nuestro, pues debemos tener presente que el MDA es el producto final del proceso de oxidación de los RL de las membranas celulares y que está estrechamente relacionado con el proceso de progresión tumoral.

De forma similar se puede hablar del carcinoma infiltrante donde el daño tumoral puede ir mas allá de la cavidad pélvica.

La inflamación que acompaña a los procesos infecciosos, estimula la quimiotaxia y la presencia de leucocitos polimorfonucleares, monocitos y macrófagos. Estas células fagocitarias producen grandes cantidades de RL, especialmente O₂.

La presencia de Radicales Libres produce daños por OPL en las membranas endoteliales, también en los polimorfonucleares y macrófagos cuya destrucción por OPL de las membranas liberan elastasa y mieloperoxidasa, esta última activa otras proteasas como la colágena.⁷⁻⁹

Por lo tanto debe existir un aumento de las concentraciones de MDA en el grupo estudio con respecto al grupo control, lo cual sucedió así.

Como se sabe existe una fuerte relación entre el proceso cancerígeno y el hábito de fumar, sin embargo no se consideran en la misma medida como factor de riesgo, según se trate de cáncer de pulmón por ejemplo y cáncer de cuello. Existen muchos investigadores que plantean esta situación Hábito de fumar / cáncer de cuello uterino.^{10,11}

Los componentes del humo del cigarro además del efecto cancerígeno central, estimulan los mecanismos radicálicos que se han llamado periférico, es decir la oxidación de lípidos de membranas, como son los ácidos grasos insaturados y el colesterol. Aquí ocurre lo de todo proceso inflamatorio: Estimulación de la quimiotaxia, afluencia de macrófagos y polimorfonucleares, activación y adherencia de estos últimos al endotelio vascular, liberación de óxido nítrico (radical libre y potente oxidante, además de regulador de la vasodilatación, producción de grandes

cantidades de súper óxidos y de enzima como la mieloperoxidasa, y otras enzimas proteolíticas, principalmente la elastasa.^{6, 12-15}

De modo que se comprende que a pesar de la producción de RL, los sistemas antioxidantes impiden que estos actúen sobre las células normales. Cuando esta producción continúa y fallan los mecanismos de defensa contra los RL, entonces estos comienzan la destrucción progresiva de las membranas celulares y con ello el ciclo de mientras más daño de membranas más liberación de RL y estos a su vez provocan más destrucción de la estructura normal de membranas. De ahí la pregunta clave de las investigaciones actuales.

¿Radicales Libres, causa o consecuencia?¹⁶

La determinación sanguínea y en tejido de MDA es una de las técnicas empleadas comúnmente para conocer el estado de oxidación del organismo. Por ello trabajos como el que hemos realizado puede constituir un estímulo para continuar estudios sobre el tema: Estrés Oxidativo y Cáncer de Cuello Uterino.

Por lo que podemos concluir planteando que existe relación entre el estrés oxidativo y el daño celular por RLO y el cáncer de cuello uterino; el aumento de la concentración de MDA es proporcional a la progresión del daño histopatológico a nivel de cuello uterino.

La concentración de MDA no se diferencia por causa de las infecciones en ninguno de los grupos; ello nos permite suponer que en estas muestras las diferencias por la infección vaginal no afecta la intensidad de la peroxidación lípica de membranas ya aumentadas por la neoplasia.

El valor medio de MDA en las mujeres con cáncer y fumadoras fue significativamente mayor, con respecto a las no fumadoras.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérez R, Lage A. Los factores de crecimiento y sus relaciones con la transformación maligna. Interferón y Biotecnología.
2. OMS. Infecciones genitales por Papiloma Virus Humano y Cáncer. Bol Of Sanit Panameric 1988; 105(2): 120 - 137.
3. Hargundey S. Hacia una etiopatogenia integral y prevención del cáncer del cérvix. Rev Esp Obst Ginecol 1988; 47: 359 - 364.
4. Karla J. Martha S, Prasad K. Oxigen. Free radicals: Key factors in clinical disease. Lab Med Int 1994; 11(2): 116 - 21.
5. Yagi K. A simple fluorometric assay for lipoperoxide in blood plasma. Biochem Med 1976; 15: 212- 216.
6. García JC. Radicales libres ¿Sueños moleculares o realidades clínicas?. Invest Biomédic 1994; 13(1-2):12-17.

7. Bracklet D, Mc Cay PB. Free Radicals in the pathophysiology of injury and disease In: Free Radicals in diagnostic medicine. Plenum Press. New York: D Armstrong; 1994.pp. 147.
8. Sanguinetti CM. Oxidant/ Antioxidant imbalance: Role in the pathogenesis of COPD. *Respiration* 1992; 59 (suppl 1): 20-23
9. Crystal R. Oxidants and respiratory track epithelial injury: Pathogenesis and strategies for therapeutic intervention. *Am J Med* 1991; 91(3c):395.
10. Warren W. Further comments on cancer on the uterine cervix, smoking and herpes| virus infection. *Am J Epidemiol* 1984; 119(1): 53-58.
11. Boyd FN. Epidemiology of cancer. In Tannock IF, Hill RP. *The basic Science of Oncology*. New York: Mc Grow Hill Inc; pp. 17-18.
12. Pasquier C. Le point sur les radicaux libres et les Antioxydantes. *Actualites Innovations Medicine* 1994 jul; 7: 39-44.
13. Romero D. Estress oxidativo en el tratamiento de tumores y en el SIDA. Iatrogenia de los agentes antineoplásicos. Acciones preventivas de los agentes antioxidantes, *Rev Esp Enf Digest* 1995; 87 (1): 38-48.
14. Michels C, Rass M, Tossain O, Remale J. Importance of Seglutathione peroxidase, catalase, and Cu/ Zn - SOD for cell survival agents oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 1994; 17(3):235- 248.
15. Monte M. Radicales libres de Oxigeno y SDO. Aspectos Biologicos y Medicos. *Medicina* 1994; 54: 61-68.
16. Halliwell B. Free Radicals, antioxidants and human disease: curiosity, cause or consequence? *Lancet* 1994; 344(8924): 271-724.

Recibido: 9 de Diciembre de 1998
Aprobado: 11 Septiembre de 1999

Dr. Jorge M. Balestena Sánchez. Ave Rafael Ferro Nro. 413 int. Pinar del Río.
Código Postal. 20100