

Actualización sobre leucoplasia oral

Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-quirúrgicas.
Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo, Oviedo, España



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.siic.com



María José García-Pola Vallejo, Columnista experta de SIIC
Profesora de Patología Médica Oral, Estomatología Integrada del Adulto (Facultad de Medicina y Odontología) y Patología Médico-Quirúrgica Estomatológica (Facultad de Medicina), Universidad de Oviedo, Oviedo, España

Resumen

La leucoplasia oral (leuco: blanco; y plakos: placa) está considerada como una lesión precancerosa; es, además, la más común de ellas, pues representa cerca del 85% de las lesiones orales con capacidad de transformación maligna. La OMS la define como «un parche o placa blanca que no puede ser caracterizada clínica o histopatológicamente como ninguna otra enfermedad». Es de etiología desconocida. Las localizaciones más frecuentes son el bermellón del labio, la mucosa yugal y la encía. El diagnóstico clínico se basa más en la exclusión de otras lesiones blancas de la mucosa oral que en sus propias características macroscópicas. El riesgo potencial de malignización de una leucoplasia con displasia es 5 veces mayor que una sin displasia. Por tanto, la biopsia de la lesión es necesaria y servirá para guiar el tratamiento. En la actualidad no hay evidencias que demuestren que los diversos tratamientos sean eficaces para prevenir la transformación maligna. Es necesario el estricto seguimiento evolutivo.

La leucoplasia oral es una lesión profusamente estudiada. En 1851 se realizó una de las primeras descripciones sobre esta afección, gracias a las aportaciones de sir Frances Paget, quien relacionó la presentación de la lesión en pacientes con hábito tabáquico y la denominó «parche del fumador».¹

El universal término leucoplasia fue acuñado por el dermatólogo Ernst Schwimmer (1877) al unir dos palabras griegas: λευχο (leuco: blanco) y πλακος (plakos: placa).²

Debido a su complejidad etiológica, clínica e histopatológica, algunos autores como Borello, en 1971, trataron de simplificar la situación, estableciendo las premisas conceptuales más importantes de la lesión: su etiología es múltiple; clínicamente se manifiesta por una placa de color más o menos blanco, delgada o gruesa, lisa o rugosa, plana o elevada, localizada o difusa, única o múltiple, íntegra o fragmentada, reversible o irreversible, casi siempre asintomática, de evolución insidiosa y crónica; histológicamente muestra cambios muy variables, tales como hiperplasia y queratinización del epitelio (ortoqueratosis, paraqueratosis, disqueratosis) con infiltración linfoplasmocitaria del corion y, a veces, con esclerosis variable; es susceptible de evolución con cambios tales que en una pequeña proporción de casos es capaz de malignizarse.³

Más tarde, la Organización Mundial de la Salud (OMS) sancionó el término leucoplasia, dándole el número de clasificación 702 y precisó su definición como: «un parche o placa blanca que no puede ser caracterizada clínica o histopatológicamente como ninguna otra enfermedad».⁴

En 1983 un grupo de expertos modificó esta definición de la OMS, excluyendo aquellas lesiones en las que se pudiera determinar el agente etiológico que las originó, a excepción de las provocadas por el tabaco, quedando por tanto la definición de leucoplasia como: «placas blancas que no se pueden caracterizar clínicamente o histopatológicamente como ninguna otra enfer-

medad y que no están asociadas a ningún agente etiológico físico o químico a excepción del consumo del tabaco».⁵

En 1994, en el simposio internacional sobre lesiones orales blancas, realizado en Uppsala, se concretaron la definición, la descripción y la clasificación de estas lesiones de la mucosa oral vigentes en la actualidad. La leucoplasia quedó definida como: «una mancha predominantemente blanca que no se puede caracterizar como otra lesión bien definida».⁶

Epidemiología

Desde sus primeras observaciones, Schwimmer consideró esta entidad como una lesión infrecuente, ya que encontró sólo 20 casos en una muestra de casi cinco mil pacientes dermatológicos que estudió durante nueve años.² Gracias a los diversos estudios epidemiológicos realizados se establecieron cifras aproximadas de la prevalencia de esta entidad; la cifra real no es conocida, y en la actualidad se la considerada como la lesión precancerosa más frecuente.⁷ Los datos publicados en la literatura difieren ampliamente entre estudios. Las discrepancias contables son debidas, principalmente, a la falta de homogeneidad del concepto aplicado por los diversos investigadores para realizar el diagnóstico, y también a las variadas particularidades de las muestras estudiadas: edad, etnia, hábitos tóxicos (en especial, el hábito tabáquico) y padecimientos concomitantes de algunas enfermedades.

En la población general se encontraron cifras de prevalencia que oscilan entre 0.2%^{8,9} y 11.7%.¹⁰ La incidencia anual estimada es de 14 casos por 100 000 habitantes.¹¹ Las cifras obtenidas en estudios realizados en países europeos fluctúan entre 1.4% (Holanda),¹² el 1.6% obtenido en España¹³ y el 3.6% hallado en Suecia.¹⁴ En los países asiáticos se realizaron numerosos estudios epidemiológicos, sobre todo en el sudeste; en los estudios más importantes, la prevalencia observada varía de 0.6% en China,¹⁵ a 1.3% en Malasia.¹⁶ En los Estados Unidos la cifra de prevalencia

Estudios de prevalencia de la leucoplasia oral. 7,13

Autor	Año	País	Número	Prevalencia (%)
Gerry y cols	1952	Guam	2 004	20
Atkinson y cols	1964	N. Guinea	3 996	8.1
Pindborg y cols	1965	India	10 000	3.28
Pindborg y cols	1965	India	10 000	2.84
Pindborg y cols	1966	India	10 000	1.55
Zachariah y cols	1966	India	5 000	2.36
Pindborg y cols	1968	N. Guinea	1 226	4.6
Mehrotra	1969	India	5 000	1.10
Mehta y cols	1969	India	50 915	1.7
Gangadharan y col	1971	India	203 249	0.69
Mehta y cols	1972	India	101 761	0.67
Axell	1976	Suecia	20 333	3.6
Silverman y cols	1976	India	57 518	11.7
Lay y cols	1982	Burma	6 000	1.7
Rodríguez y cols	1983	Cuba	749	2.1
Bouquot y col	1986	USA	23 616	2.89
Reichart y col	1987	Tailandia	1 866	1.1
Hoggewind y col	1988	Holanda	10 000	1.4
García-Pola y cols	2002	España	753	1.6

Participaron en la investigación: José Manuel García Martín, Médico estomatólogo, Facultad de Medicina, Universidad de Oviedo; Juan Seoane Leston, Prof. Titular Cirugía Bucal, Facultad de Odontología, Universidad de Santiago de Compostela, España

encontrada en la población adulta (> 35 años) fue de 2.89%.¹⁷

Los estudios realizados en pacientes con algún tipo de patología definida revelan cifras que van de 6.2%, en diabéticos;¹⁸ 7.6%, en pacientes con alteraciones psiquiátricas,¹⁹ 10.7%, en receptores de trasplante renal,²⁰ a 11% cuando la muestra estudiada estaba integrada por pacientes afectados por enfermedades de la mucosa oral.²¹

Con respecto a la edad, los estudios epidemiológicos demuestran que es un dato importante a la hora de realizar su diagnóstico, ya que suele diagnosticarse habitualmente a partir de la segunda década de la vida; por encima de los 40 años se observa la mayoría de los casos (70% a 90%).^{22,23} Las edades con mayor afectación son las comprendidas entre los 50 y 60 años, en el caso de los hombres,²² y 60 a 70 años, en las mujeres.²⁴

Los registros de la prevalencia de la leucoplasia oral según el sexo varían entre países. En Europa, los estudios realizados arrojan una relación varón/mujer de 6/1,¹⁴ en Suecia, y de 2/1,²⁵ 1.6/1,²⁶ 4/1,¹³ y 7/1,²⁷ en España. En Estados Unidos la proporción es prácticamente de 1/1,^{22,28} y en Japón, de 2.7/1.²⁹

Etiopatogenia

De los datos obtenidos en los numerosos estudios longitudinales efectuados sobre esta entidad se destaca la multitud de factores con importancia etiopatogénica implicados, tanto en su desencadenamiento como en su desarrollo.

Desde la reunión de expertos en Uppsala, en 1996, se considera que etiopatogénicamente existen dos tipos de leucoplasias: las leucoplasias idiopáticas y las leucoplasias asociadas al tabaco,⁶ dado que el tabaco es el único factor desencadenante de leucoplasia oral que estaba aceptado como tal de forma universal.¹ En la actualidad, algunos autores como Van der Waal y Axell consideran que ambos grupos deberían estar integrados en uno solo, como leucoplasias idiopáticas.³⁰

La prevalencia de las leucoplasias asociadas al tabaco es de 4 a 6 veces mayor^{31,32} que la de las idiopáticas, en algunas muestras llegó incluso a encontrarse que la totalidad de los pacientes diagnosticados con leucoplasia eran fumadores.³³

La forma de consumo del tabaco parece ser un factor relativamente influyente que incrementa la incidencia de esta lesión. Las connotaciones peyorativas que en la actualidad tiene el tabaco para fumar han provocado que se busquen otras formas de consumo, en especial el uso de tabaco de mascar o en polvo, el tabaco denominado «bidú»,^{34,35} o fumar con el extremo del cigarrillo encendido dentro de la boca («chuta», «candela pa' dentro»).³ En estos fumadores, las lesiones tienden a localizarse en zonas determinadas, como en el suelo de boca, la cara ventral de la lengua y el paladar blando.³⁶⁻³⁸

Otros factores desencadenantes de leucoplasia oral se agrupan de forma didáctica en tres categorías: el factor infeccioso, el factor nutricional y ciertos hábitos tóxicos.^{11,35,38-40}

Factor infeccioso

Se ha descrito la participación de algunos géneros de hongos, varios virus y alguna bacteria.

- **Hongos.** La presencia de hongos en las leucoplasias orales, concretamente del género *Candida*, ha sido sólidamente documentada.^{1,26,41-43} *Candida albicans* ha sido la más frecuente, aunque también se ha descrito la presencia de *C. tropicalis*, *C. pintolopesii*, *C. krusei*, *C. guilliermondi* y otros géneros como *Torulopsis glabrata* y *Saccharomyces cerevisiae*.^{35,37} El papel que representan es desconocido, pero posiblemente tengan mucha influencia en la transformación maligna de la leucoplasia. De hecho, algunos investigadores han encontrado que existe fuerte relación entre la contaminación por hongos y la presencia de displasia epitelial moderada y severa en biopsias de lesiones precancerosas, incluida la leucoplasia.⁴⁴
- **Virus.** La participación de los virus en el desarrollo de la leucoplasia oral fue descrita por primera vez por Fejerskov en 1997,⁴⁵ desde entonces los virus descritos como más frecuentemente involucrados son algunos subtipos del virus del papiloma humano (HPV-16 y HPV-18).^{46,47} El estudio de ciertas lesiones orales como la leucoplasia vellosa (que se desarrolla en algunos pacientes inmunocomprometidos: HIV positivos, receptores de trasplante, etc.) acumula evidencias del acompañamiento de ciertos virus oportunistas como el virus Epstein-Barr y los

herpesvirus 8,⁴⁸⁻⁵¹ datos que reforzarían la importancia que este posible factor puede alcanzar.

- **Bacterias.** La vinculación de la infección por *Treponema pallidum* con el cáncer data de 1887, cuando Hutchinson divulgó que un número significativo de sífilíticos padecían cáncer de lengua. En la actualidad, la sífilis está considerada por la OMS como un estado precanceroso de la cavidad oral. Sin embargo, su asociación con la leucoplasia oral está más cuestionada, ya que la argumentación que defiende esa teoría está basada sólo en la observación de que muchos sífilíticos presentaban leucoplasias en el dorso lingual.^{7,46}

Factor nutricional

Para autores como Zain, la existencia de relación entre factores nutricionales y la ingesta de determinados nutrientes con el cáncer de vías aéreas-digestivas altas es evidente.⁵² La leucoplasia es una lesión observada en pacientes que padecían anemia por déficit de hierro y con disfagia sideropénica (síndrome de Plummer-Vinson o de Paterson-Kelly).^{46,53}

Hábitos tóxicos

El papel que representa el alcohol en la génesis de la leucoplasia es confuso y en la actualidad está consensuado no considerarlo como factor causal de leucoplasia,⁶ a pesar de que es un factor de riesgo bien conocido para el cáncer oral. En estudios realizados en consumidores de cerveza se encontró que aquellos que consumían más de 10 unidades diarias, presentaban un riesgo mayor de desarrollar leucoplasia.⁵⁴ Por el efecto agresivo que tiene sobre la mucosa oral el hábito de masticar nuez de betel (hábito extendido en la población asiática), esta costumbre ha sido involucrada en la producción de leucoplasias y fibrosis submucosas.^{35,39}

Entre el resto de factores desencadenantes de la leucoplasia oral descritos se cuentan determinados productos farmacológicos. Uno de los más anecdóticos es un colutorio bucal (cuyo principio activo se obtiene de la *Sanguinaria canadensis*) prescrito para la higiene oral por su actividad antibacteriana, antifúngica y antiinflamatoria; su uso ha sido relacionado con aumento de la prevalencia de leucoplasias localizadas en el vestíbulo bucal.⁵⁵⁻⁵⁷

Características clínicas

La lesión que caracteriza esta entidad es una mancha blanca que puede alternar con zonas rojas y en algunas ocasiones presentar irregularidades, adoptando un aspecto verrugoso sobre la mucosa bucal, y que puede localizarse en cualquiera de sus áreas topográficas, aunque existen áreas con mayor predilección, como la mucosa yugal y las comisuras labiales.^{14,25,58} También se citan como localizaciones frecuentes (por este orden) el bermellón labial, la mucosa yugal y la encía.¹⁷ Las localizaciones menos habituales son el paladar, el reborde alveolar, el labio inferior y el suelo de la boca.²⁸ La leucoplasia también puede afectar otras mucosas, como las de la faringe, la laringe, el tracto urinario, los genitales y el ano; también puede haber compromiso de la córnea.^{3,11,59}

Sintomatología

La sintomatología en las formas homogéneas es anodina y en muchas ocasiones el diagnóstico se realiza en inspecciones rutinarias de la cavidad bucal. Las formas no homogéneas pueden cursar con sensación de rugosidad y leves molestias; y las formas erosivas, con dolor. Se ha referido que tan sólo 25% de los pacientes consultan por esta lesión en el transcurso del primer año de ser observada.²³

Clasificación

La importancia intrínseca de esta lesión (por su alta incidencia y por la trascendencia de su posible transformación metaplásica) y sus intrincadas características, en especial su apariencia ampliamente variable, han sido motivo de la realización de diversas clasificaciones.

La mayoría de éstas se han elaborado sobre la base de su forma de presentación macroscópica,⁵⁹ pero también se confeccionaron otras según la etiopatogenia, la clínica o su relación clínico-histológica.

Fruto del empeño de diversos investigadores para desentrañar la complejidad de esta entidad son las clasificaciones que se exponen a continuación. La más didáctica y completa es la última, elegida para definir las formas clínicas.

Clasificación etiopatogénica de Schürmann, Greither y Horstein, 1966.⁶⁰

- Leucoplasia hereditaria o idiopática
- Leucoplasia por irritación endógena
- Leucoplasia por irritación exógena

Clasificación clínico-histopatológica de las leucoplasias de Bacnózy y Sugar, 1972.⁶¹

- Leucoplasia simple
- Leucoplasia erosiva
- Leucoplasia verrugosa

Clasificación clínico-histopatológica de las leucoplasias de Grinspan, 1975.⁵⁹

- Leucoplasia macular o Grado I
- Leucoplasia queratósica o Grado II
- Leucoplasia erosiva o Grado III

Clasificación clínica de las leucoplasias de Krammer y Pindborg, 1980.⁶²

- Leucoplasia homogénea
 - Lisa
 - Fisurada
 - Ulcerada
- Leucoplasia no homogénea
- Moteada o nodular

Clasificación de la leucoplasia oral, 1997.^{6,63}

- Leucoplasia homogénea
- Leucoplasia no homogénea
 - Leucoplasia verrugosa
 - Leucoplasia moteada
 - Eritroleucoplasia
 - Leucoplasia verrugosa proliferativa

Formas clínicas⁶⁴

1. La leucoplasia homogénea es una lesión uniformemente blanca, de consistencia firme, de poco espesor y de superficie lisa o arrugada que en ocasiones presenta surcos poco profundos. Es la más frecuente de todas las formas clínicas.

2. La leucoplasia no homogénea es una lesión predominante blanca (no uniforme). Esta leucoplasia puede ser: verrugosa, nodular, eritroleucoplásica y verrugosa exofítica proliferativa.

La leucoplasia verrugosa es una lesión sobre elevada con bordes irregulares.

Estadios	Con histopatología	Sin histopatología
I	L1 P0	L1 C1
II	L2 P0	L1 C1
III	L3 P0	L3 C1
	L1L2 P1	L1L2 C2
IV	L3 P1	L3 C2

L Tamaño Leucoplasia	L1	Leucoplasias únicas o múltiples juntas de tamaño ≤ 2 cm
	L2	Leucoplasias únicas o múltiples juntas de tamaño 2-4 cm
	L3	Leucoplasias únicas o múltiples juntas de tamaño ≥ 4 cm
	Lx	Tamaño no especificado
P (Patólogo)	P0	Sin displasia epitelial
	P1	Con displasia epitelial Leve-moderada y moderada-posiblemente severa
	Px	Ausencia o displasia no especificada
C (Clínica)	C1	Leucoplasia homogénea
	C2	Leucoplasia no homogénea

La leucoplasia nodular se presenta con pequeñas elevaciones de la mucosa redondeadas, blancas y rojas, que le dan un aspecto granular. También se la ha denominado leucoplasia moteada.

La eritroleucoplasia es una lesión que incluye, entre las zonas blancas, áreas enantematosas y, en ocasiones, áreas erosivas.

La leucoplasia verrugosa proliferativa fue descrita por primera vez en 1985,⁶⁵ y ha sido definida como una lesión predominantemente blanca, exofítica, verrugosa, persistente, multifocal, clínicamente agresiva y resistente al tratamiento.^{27,66}

Correlación clínico-patológica

Uno de los problemas que más esfuerzos ha demandado a la mayoría de los clínicos es conjeturar su evolución sin necesidad de ampararse en su correlación histopatológica.

Como ejemplo están los criterios de seguimiento y valoración de las leucoplasias, que estableció Cawson,⁶⁷ en 1969, y los criterios clínicos para calcular el riesgo de malignización de la lesión leucoplásica, establecidos en 1991 por García-Pola y López-Arranz.²⁵

Criterios de Cawson

- La incidencia de cáncer en las leucoplasias es 50 a 100 veces mayor que en la mucosa normal.
- La apariencia clínica de la leucoplasia proporciona poca ayuda para establecer el pronóstico.
- Todas las lesiones deben ser biopsiadas.
- No existen evidencias convincentes de que la escisión de la lesión sea curativa o preventiva de cambios malignos.

Criterios clínicos de García-Pola y López-Arranz

Se establecieron 16 criterios clínicos: sexo, edad, hábito tabáquico, hábito alcohólico, ambos hábitos simultáneamente, tiempo de evolución, sintomatología clínica, localización, forma clínica de la lesión, tamaño, higiene oral, irritación mecánica de la lesión, sobreinfección candidiásica, respuesta a tratamientos previos, tinción con azul de toluidina y el criterio miscelánea que agrupa varios factores (estados carenciales, sífilis, cáncer en otra área de la economía, galvanismo intraoral, exposición a la luz solar excesiva, trabajos con asbesto, esferas de vidrio, etc.).

Agrupados en criterios menores y mayores, se les asignó una puntuación de 0 a 1 y 0 a 2, respectivamente. Esta puntuación se aplicó a una muestra de 74 pacientes con diagnóstico de leucoplasia, cuya evolución fue seguida durante 5 años. De estos 74 pacientes, 12 superaban la cifra de 9 puntos; este resultado correspondió a los casos de lesiones que en algún momento del seguimiento sufrieron transformación metaplásica.

Los criterios clínicos no sustituyen el estudio histológico de la lesión, pero ayudan a comprender la evolución y la posible transformación maligna.³⁸ En 2000, Van der Waal⁶⁸ propuso una modificación del sistema de estadificación de la leucoplasia que anteriormente había promovido Axell, con el fin de poder utilizarlo sin tener que recurrir a la histopatología, y es de especial interés en estudios epidemiológicos.

Histopatología

Clasificación histopatológica

El factor que más intensamente condiciona el potencial maligno de una leucoplasia es la presencia de displasia epitelial en el análisis histopatológico.⁷ Según el criterio histopatológico, la leucoplasia puede ser sin displasia y con displasia.⁶⁹

En las leucoplasias sin displasia, el epitelio está bien estructurado. Los cambios histológicos no displásicos observables varían desde hiperqueratosis (ortoqueratosis, paraqueratosis o ambas), hasta acantosis y papilomatosis.

En las leucoplasias con displasia podemos observar trastornos de la diferenciación celular, de las relaciones intercelulares y de la unión epitelio-coriónica. Otros cambios son la presencia de carcinoma *in situ* y carcinoma epidermoide.²⁸ Los signos de hiperparaqueratosis y de infiltrado inflamatorio en el corion son más frecuentes en las leucoplasias con displasias.^{26,70}

Displasia y atipia epitelial

Por definición, el término displasia hace referencia al crecimiento desordenado del epitelio y proviene de la fusión de dos términos griegos: *δυσ* (dys: mal) y *πλασσειν* (plassein: forma o modelo).

Los criterios morfológicos de displasia epitelial, son ^{2,71}

- Pérdida de polaridad de las células basales
- Existencia de más de una capa de células basales
- Aumento de la relación núcleo/citoplasma
- Papilas en forma de gotas
- Estratificación epitelial irregular
- Aumento del número de mitosis, algunas de ellas atípicas
- Presencia de mitosis en la mitad superior del epitelio
- Pleomorfismo celular
- Nucléolos voluminosos
- Disminución de la adherencia intercelular
- Queratinización de células aisladas o en grupos

Gradación de los cambios displásicos^{2,72}

- **Displasia leve:** Los cambios displásicos son «mínimos» y confinados al tercio inferior del epitelio.
- **Displasia moderada:** Los cambios displásicos ocurren en los dos tercios inferiores del epitelio.
- **Displasia severa:** Los cambios ocupan más de dos tercios, pero no todo el espesor epitelial.

La presencia de atipias en las células epiteliales así como la situación de displasia deben ser signos de alarma en una leucoplasia, procediendo a una revisión y seguimiento sistemático de la lesión en previsión de un resurgimiento de transformación maligna.

En 1991 y en 1994 Bouquot realizó una clasificación esquemática de las leucoplasias atendiendo su apariencia y su correlación histopatológica, dividiéndolas en fases, que tipificó desde mucosa normal a eritroleucoplasia.^{73,74}

El porcentaje de leucoplasias con displasia varía de unos estudios a otros; estas variaciones son justificadas porque los resultados dependen de los factores etiológicos que inciden en mayor o menor medida según la población estudiada (influencia geográfica).

Así, se han descrito cifras de leucoplasias con displasias que varían entre 6% y 10%,²⁶ y entre 15% y 23%.⁷⁵ Colella y col.⁷⁶ registraron 56% de displasias leves, 32% moderadas y 12% graves.

Diagnóstico

El término leucoplasia es considerado por la OMS fundamentalmente como descriptivo.⁴ En el simposio de Uppsala⁶ se propuso que el diagnóstico tuviese dos fases diagnósticas:

- **Diagnóstico provisional.** Es un diagnóstico de presunción o sospecha, basado en las características clínicas de la lesión:
 - Lesión elemental
 - Localización
 - Extensión
 - Sintomatología acompañante
 - Etc.
- **Diagnóstico definitivo.** Se obtendrá después de establecer pautas de comportamiento, consistentes en:
 - La identificación y eliminación de los posibles factores etiológicos (traumáticos, micóticos, etc.).
 - El control evolutivo de la lesión, que en el caso de persistir pasado un periodo de 2 a 4 semanas, hará necesario el estudio histopatológico.
 - Las lesiones muy extensas requerirán la toma de varias muestras simultáneas, en las que se deberán incluir tanto áreas clínicamente sospechosas (áreas rojas, ulceradas, dolorosas o induradas) como aquellas de apariencia benigna, debido a

que en ocasiones no hay correlación entre las alteraciones histológicas y la apariencia de benignidad clínica de la lesión.²⁰

Criterios indicativos clásicos de degeneración maligna en una leucoplasia³⁸

- Induración de la placa leucoplásica.
- Infiltración dura en su base.
- Persistencia de un halo congestivo o de un edema.
- Extensión de sus límites.
- Fisuración o ulceración.
- Crecimiento rápido de excrecencias de tipo verrugoso en su superficie.
- Aparición de dolor o dolor referido.
- Pequeñas hemorragias.
- Trismos.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se debe realizar con otras lesiones que cursan como manchas blancas. Es necesario tener constancia de que el concepto de mancha blanca define un área circunscrita o difusa de color más blanco que la mucosa aparentemente normal circundante. Puede ser macular, papular o en placa, única o múltiple, que se desprende o no.⁷⁷

Clasificación etiológica de mancha blanca

- Provocada por agentes mecánicos, físicos o químicos
 - Lesiones facticias
 - latrogénicas
 - Superficies anfractuadas intraorales (dientes, restos radiculares, recursos protésicos, *piercing*, etc.)
 - Radiaciones actínicas o ionizantes
 - Por frío, calor y electricidad
 - Efecto directo de agentes químicos, tabaco
 - Efecto indirecto de agentes químicos
- Por virus, bacterias y hongos
 - Inespecíficas (estrepto/estafilococias)
 - Específicas:
 - Bacterias: sífilis, tuberculosis
 - Virus: herpesvirus, papilomavirus, Epstein-Barr
 - Hongos: cándidas
- Trastornos inmunológicos
 - Estomatitis aftosa
 - Eritema multiforme
 - Pénfigo
 - Penfigoide
 - Liquen plano oral
 - Lupus eritematoso
 - Psoriasis
- Anormogénesis, hiperplasias y tumores benignos
 - Nevo blanco esponjoso
 - Nódulos e hiperplasias fibrosas
- Precáncer y cáncer oral
 - Leucoplasia
 - Carcinoma de células epidermoides

Entre las entidades más características que ofrecen obstáculos al diagnóstico de leucoplasia, encontramos:

Liquen plano. Si la lesión se localiza en ambas mucosas yugales,

Clasificación esquemática de la leucoplasia oral de Bouquot.

Fase 0	Fase I	Fase II	Fase III	Fase IV
Mucosa normal	- Leucoplasia poco engrosada - Preleucoplasia - Leucoplasia homogénea	- Leucoplasia homogénea - Leucoplasia engrosada - Leucoplasia lisa - Leucoplasia fisurada	- Leucoplasia nodular - Leucoplasia verrugosa	- Eritroleucoplasia - Leucoplasia no homogénea
	- Hiperqueratosis - Acantosis - Linfocitos ocasionales	- Hiperqueratosis - Acantosis - Linfocitos ocasionales - Displasia leve o moderada	- Hiperqueratosis irregular - Crestas bulbosas - Moderado nº de linfocitos - Displasia moderada/severa - Congestión vascular - Hifas de cándidas	- Hiperqueratosis irregular - Crestas bulbosas o coronoides - Nº de linfocitos importante - Displasia severa - Carcinoma <i>in situ</i> - Congestión vascular



Figura 1. Leucoplasia localizada en bermellón de labio inferior.



Figura 2. Leucoplasia localizada en mucosa yugal.

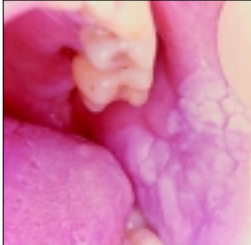


Figura 3. Leucoplasia con displasia leve localizada en mucosa yugal.



Figura 4. Leucoplasia con displasia grave o severa localizada en mucosa yugal.



Figura 5. Leucoplasia localizada en encía mandibular.



Figura 6. Leucoplasia localizada en encía maxilar superior.



Figura 7. Leucoplasia con displasia moderada localizada en encía y vestibulo oral inferior.



Figura 8. Leucoplasia localizada en encía y vestibulo oral inferior.

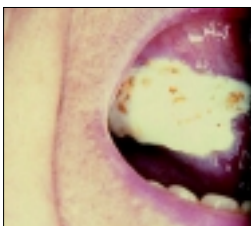


Figura 10. Leucoplasia localizada en borde lateral lingual.

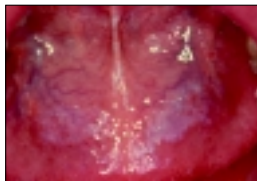


Figura 9. Leucoplasia localizada en suelo oral y cara ventral de la lengua.



Figura 11. Extensa leucoplasia que se localiza en el paladar y mucosa yugal.

deberá establecerse el diagnóstico diferencial con el liquen plano. El diagnóstico definitivo se confirmará con la biopsia y el empleo de técnicas histoquímicas de inmunofluorescencia y PAS.

Lupus eritematoso. Al igual que con el liquen plano, si la lesión se localiza en ambas mucosas yugales deberá establecerse el diagnóstico diferencial, sobre todo si cursa clínicamente en forma de

placas. En este caso además se requerirá una determinación analítica complementaria.

Lesiones traumáticas. Las lesiones traumáticas más frecuentes son la mucosa mordisqueada y la queratosis focal. Se caracterizan por el binomio causa/efecto, y porque una vez eliminada la causa (por ejemplo: superficies dentarias anfractuosas) se evidenciará mejoría de la lesión.

Candidiasis oral. La candidiasis pseudomembranosa es desprendible mediante el raspado (usando una gasa, un depresor lingual u otro instrumento atraumático). En otras ocasiones, el diagnóstico se realiza mediante cultivo o tinción de PAS, que determinará la presencia de hifas en el epitelio.

Lesiones blancas hereditarias. En caso de nevo blanco esponjoso, el antecedente familiar es un aspecto orientador muy importante, que se puede recoger en la anamnesis. Mediante el estudio histopatológico el hallazgo de un marcado edema en el estrato espinoso confirmará el diagnóstico.

Otras lesiones blancas. La leucoplasia vellosa, la lengua geográfica, las quemaduras químicas, las verrugas vulgares u otras lesiones papilomatosas blancas de origen vírico.

Tratamiento

El tratamiento de la leucoplasia tiene tres niveles de actuación, que se adecuan en función de los hábitos del paciente, de las sobreinfecciones asociadas, del tipo clínico, de la localización y de las características histopatológicas de la lesión.⁷⁸ Autores como Lodi y col. (grupo Cochrane) han concluido en sus estudios que, hasta la fecha, no existen evidencias de que ningún tratamiento sea efectivo para prevenir la transformación maligna; algunos tratamientos son efectivos para la resolución de la lesión, no obstante, ello no es indicativo de que no se produzcan recurrencias.⁷⁹

Primer nivel

En primer lugar se actuará sobre los factores desencadenantes o asociados con la leucoplasia (factores leucoplasticogénicos).¹¹ La actuación a este nivel es el paso previo al tratamiento médico o quirúrgico de la lesión.⁸⁰ Se eliminarán los elementos que puedan ser el origen de microtraumatismos mecánicos relacionados con la lesión (superficies dentarias anfractuosas, prótesis dentales con aristas cortantes, etc.).¹¹ Se debe recomendar la supresión del consumo de alcohol y de tabaco, ya esta única medida produce la desaparición del 50% al 60% de las leucoplasias desencadenadas por el tabaco, entre los 6 y los 12 meses tras el abandono de este hábito.^{28,34} Los hábitos higiénicos orales, si son deficientes, se reconducirán hasta conseguir un estado de higiene bucal correcto. Si existiesen niveles elevados de placa bacteriana, se pautarán enjuagues con clorhexidina (al 0.12%), y si con esta medida no se consiguiese adecuadamente su reducción, se eliminarán los dientes y prótesis dentales capaces de retener placa bacteriana. Se controlarán los hábitos nutricionales y se corregirán los estados carenciales. Es recomendable evitar la ingestión de alimentos muy calientes, excesivamente condimentados o ácidos.

Segundo nivel

El tratamiento médico es el segundo nivel de actuación y se puede aplicar de forma tópica y sistémica. Inicialmente, si se sospecha sobreinfección por *Candida* se establecerá un tratamiento tópico antimicótico con nistatina⁷¹ o con miconazol durante 15 días,⁸¹ hasta el día programado para la revisión del paciente y la práctica de la biopsia. Si se comprueba la persistencia de *Candida* en el tejido biopsiado se pautará flucanazol u otro derivado azólico por vía oral durante 15 días más.⁸²

Tratamiento tópico. Los principios activos más utilizados y estudiados por sus efectos en la aplicación tópica son el ácido retinoico (13 cisretinoico o etretionato)^{81,83} y, después, bleomicina.⁸⁴⁻⁸⁷ La principal indicación de los retinoides sería lesiones extensas, mientras que el empleo de bleomicina se reservaría para lesiones multifocales y de difícil acceso quirúrgico.

Tratamiento sistémico. Para el tratamiento de la leucoplasia se ha utilizado, por vía oral, vitamina A o sus derivados (etretionato, fenretinida)⁸⁸⁻⁹⁷ y vitamina E (alfa-tocoferol).⁹⁸ También se ha utilizado calcipotriol, betacaroteno, curcumina, epigallocatequina-3-galato y el inhibidor de Bowman-Birk, con mayor o menor éxito; estudios posteriores deberán valorar su eficacia.⁹⁹

Tercer nivel

El tercer nivel de actuación es el tratamiento quirúrgico¹⁰⁰ ya sea por técnicas convencionales, por el empleo de láser,¹⁰¹⁻¹⁰⁷ crioterapia,¹⁰⁹⁻¹¹¹ terapia fotodinámica⁷ o ultrasonografía.¹¹²

El empleo de láser es, para la mayoría de autores, la técnica ideal por su inocuidad, facilidad de aplicación y su escasa morbilidad. En algunos casos, debido a la extensión de la lesión, se requiere después de la intervención realizar injertos cutáneos o autoinjertos de mucosa oral cultivada *in vitro*.¹⁰³

La ventaja de la crioterapia radica en la poca profundidad de su campo de acción, lo que supone cicatrices superficiales y flexibles. Las complicaciones que puede desencadenar son falta de control de la coagulación, dolor y necrosis posoperatoria.¹⁰⁹⁻¹¹¹

Cuarto nivel: reevaluación y seguimiento

Si la leucoplasia no es displásica se realizará una reevaluación clínica cada 6 meses. En las formas eritroleucoplásicas y displásicas (independientemente de su forma clínica) la revisión se realizará cada 2 o 3 meses.¹¹³ Es conveniente hacer una biopsia si el paciente sigue fumando o si han habido cambios clínicos que incrementen la gravedad de la lesión.^{28, 46}

Evolución y pronóstico

La OMS define como lesión precancerosa al tejido morfológicamente alterado en el que el cáncer puede aparecer más fácilmente que en tejido equivalente de apariencia normal.

En este sentido, la leucoplasia oral es considerada por la OMS como una lesión precancerosa.⁶ Existen dos circunstancias que ratifican esta apreciación. La primera es que en las proximidades de gran número de carcinomas epidermoides se han diagnosticado vestigios de leucoplasias.¹¹³ Además, se ha podido objetivar que con el paso del tiempo algunas leucoplasias han malignizado.⁷¹

El porcentaje estimado de transformación maligna varía en función del país en donde se realice el estudio. Así, el porcentaje de lesiones que evolucionan hacia la malignización es inferior en algunos países (India), incluso en estudios realizados sobre muestras de gran tamaño, en oposición a los índices hallados en países occidentales con muestras menos importantes. Esto se explica por la forma de obtener y de recoger la muestra, bien de un centro hospitalario, bien de una muestra aleatoria. Los porcentajes publicados oscilan entre 0.13% y el 17.5%.^{25, 113-115}

Diferentes estudios en los que se ha realizado un seguimiento de pacientes con leucoplasia han puesto de manifiesto que existen factores clínicos e histopatológicos relacionados con mayor riesgo potencial de transformación maligna de la lesión.^{25, 46} Los más importantes son el sexo, la localización y la forma clínica de la leucoplasia (color y textura). Con respecto al sexo, se ha descrito un riesgo de transformación maligna de dos a cuatro veces superior en la mujer que en el varón. Sin embargo, en un estudio reciente en Grecia, la tendencia en ese país parece orientarse al equilibrio, ya que se encontró una distribución por género semejante en leucoplasia y cáncer, con la única salvedad de que en los hombres el diagnóstico se realizaba a edades más tempranas.¹¹⁷

Las leucoplasias localizadas en el suelo de la boca, en la cara

ventral de la lengua¹⁰¹ y en el vestíbulo inferior⁷ malignizan con más frecuencia que en otras localizaciones. Las que asientan en más de dos áreas topográficas lo hacen entre 16% y 39%.⁴⁶

En cuanto a la forma clínica, destaca que las leucoplasias homogéneas malignizan entre 1% y 7% de los casos; este porcentaje es superado por las leucoplasias nodulares sobreinfectadas por *Candida*, las leucoplasias no homogéneas con lesiones rojas concomitantes y sobre todo por la forma verrugosa proliferativa.^{7, 46} Merece especial atención esta última forma, debido a su gran agresividad evolutiva y sus altos índices de malignización.

Otros factores que se han citado como influyentes en los cambios evolutivos de la leucoplasia¹¹ son la edad superior a los 50 años, el tamaño mayor de 1 cm y un tiempo de evolución amplio. La transformación maligna suele ocurrir entre los 2 y los 4 años, pero también puede desarrollarse a los pocos meses del diagnóstico o bien pasados 20 años.⁴⁶ La presencia de displasia es el dato histológico más importante relacionado con riesgo más elevado de transformación maligna de las leucoplasias. De forma orientativa, está consensuado aceptar que el riesgo de malignización de una leucoplasia con displasia es alrededor de cinco veces mayor que cuando la displasia no está presente.

Algunos de los porcentajes registrados en la literatura sobre las leucoplasias con displasia que han malignizado han sido 9%,⁷¹ 20%^{116, 118} y 36%.¹¹⁹ Las leucoplasias con displasias de carácter leve malignizan de 4% a 11%, y con displasias severas entre 20% y 35%.⁴⁶

Recepción: 12/8/2003 - Aprobación: 19/9/2003

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2004



Más información en www.siicsalud.com:
dirección de correspondencia, bibliografía,
abstract, full text.

Bibliografía

- Burkhardt A. A colour atlas of oral cancer. N. York: Wolf Medical Publication Ltd, 1981.
- Grundmann E. Classification and clinical consequences of precancerous lesions in the digestive and respiratory tracts. Acta Pathol Jpn 1983; 33: 195-217.
- Borello E. Las lesiones blancas de la mucosa bucal. Rosario: Editorial La Médica, 1971; 31-62.
- World Health Organization Collaborating Centre for Oral Precancerous Lesions. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. Oral Surg 1978; 46: 518-539.
- Axéll T, Holmström P, Kramer IRH, Pindborg JJ, Shear M. International seminar on oral leukoplakia associated lesions related to tobacco habits. Community Dent Oral Epidemiol 1984; 12: 145-154.
- Axéll T, Pindborg JJ, Smith CJ, van der Waal I and an International Collaborative Group on Oral White Lesions. Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions: conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden, May 18-21 1994. J Oral Pathol Med 1996; 25: 49-54.

Deseo recibir Salud(i)Ciencia

Autorizo a que se debite de mi tarjeta de crédito el importe de \$72, correspondiente al precio y gastos de envío de 6 ejemplares.

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Tarjeta de Crédito	Tarjeta de Crédito N°	Código de seguridad	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Firma del Titular
Nombre	Edad	Matrícula N°	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Dirección profesional		Teléfono	
<input type="text"/>		<input type="text"/>	
Domicilio particular		Localidad	
<input type="text"/>		<input type="text"/>	
Provincia/estado	CP	País	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Aclaración de Firma

• Tel.: (54 11) 4342-4901 • Fax: (54 11) 4331-3305 • e-mail: admiedit@siicsalud.com • Dirección postal: SIIC, Casilla de Correo 2568, C1000WAZ Correo Central, Bs. As., Argentina.

Obtención transcervical de células fetales para el diagnóstico prenatal temprano mínimamente invasivo

Department of Gynecology, Perinatology and Human Reproduction, University of Florence, Florence, Italia



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.siic.salud.com



Riccardo Cioni, Columnista Experto de SIIC
Research Fellow, Department of Gynecology, Perinatology and Human Reproduction, University of Florence, Florence, Italia

Abstract

In the last decade, many studies have documented the presence of fetal cells in samples collected transcervically in early pregnancy. Since fetal cells are present in these samples as early as 7 weeks' gestation, and some of the methods for sample collection (i.e. mucus collection) appear absolutely non-invasive, this approach is regarded as an earlier and safer alternative to all the techniques currently used for prenatal genetic diagnosis. Our studies in this field have contributed to assess the efficacy of different methods for the collection and analysis of transcervical cell samples; all in all it seems that intrauterine lavage the only valuable option, since fetal cells are present in most samples and at a very high rate. In addition, our experience shows that fetal cells in these samples can be reliably identified, sorted under microscope, and then analysed by many different procedures among which QF-PCR is probably the most promising; indeed, this latter technique enables the rapid and simultaneous assessment of the chromosomes most commonly involved in aneuploidies. Further work is required to assess the impact of transcervical cell sampling, and notably of intrauterine lavage, in continuing pregnancies before the possible clinical use of these techniques.

Estudios recientes han despertado gran interés ante la posibilidad de llegar al diagnóstico genético prenatal mediante procedimientos no invasivos¹ que podrían reemplazar la amniocentesis y la obtención de material de las vellosidades coriónicas (MVC), las cuales causan un pequeño pero significativo riesgo de pérdida del embarazo. Estos métodos alternativos incluyen la obtención y el aislamiento de células fetales de la circulación materna, y la toma de muestras de células transcervicales (CTC). La presencia de varias subpoblaciones diferentes de células fetales en la circulación materna ha sido bien documentada, pero lamentablemente su número parece ser bajo;² además, se requieren complejos métodos de separación celular para eliminar el exceso abrumador de células contaminantes provenientes de la madre. Aunque este fenómeno precisa estudios más amplios para comprender su importancia biológica, el interés de los investigadores en ese campo se ha desplazado actualmente de las potenciales implicaciones para el diagnóstico prenatal a la detección de estas células y de ADN fetal libre de las células en la sangre materna, en vista del posible uso como marcador de placenta defectuosa y las complicaciones derivadas del embarazo.³

El primer estudio sobre la presencia de células fetales en muestras obtenidas del cuello uterino de mujeres embarazadas data de antes del año 1970,⁴ pero es apenas en la década de 1990 que la información se concentró sobre este aspecto a partir del advenimiento de procedimientos más precisos de análisis molecular tales como la reacción en cadena de polimerasa (PCR) y los ensayos de hibridación fluorescente *in situ* (FISH). Cuando iniciamos nuestras experiencias sobre material celular transcervical (CTC) en 1998, la mayoría de los estudios disponibles habían documentado ya la presencia de células fetales en las secreciones con CTC, pero aún había discusión sobre los métodos ideales tanto para la recolección de la muestra como para el análisis.⁵ Dentro de este

contexto, el objetivo de nuestro estudio fue primero y principal conseguir extensas series de CTC para permitir comparaciones apropiadas y confiables entre estos métodos, debido a que sentíamos que un tamaño pequeño de la muestra había sido la limitación mayor de la generalidad de los estudios anteriores disponibles.

Primero analizamos el lavado intrauterino en 87 mujeres con indicación terapéutica de interrumpir sus embarazos. El lavado se realiza por medio de un catéter insertado a través del cuello, que atraviesa el orificio cervical interno; esta técnica, que supone todavía cierto grado de invasividad, probó realmente ser muy eficaz para conseguir células fetales con alto rédito, y sería posible con ensayos de PCR y FISH rectificar la información sobre el sexo del feto en el 87% y 90% respectivamente.⁶ Tal como la mayoría de los estudios anteriores, nuestra investigación tuvo una limitación en el enfoque usado para el análisis de las CTC, ya que las muestras contenían también células maternas en una proporción variable e impredecible; como una situación de hecho, con los análisis de FISH y PCR pudimos identificar directamente la presencia de células fetales en la muestra detectando el material derivado sólo del cromosoma Y en embarazos con feto masculino, pero no conseguimos discriminar verdaderamente entre las células maternas y las de fetos femeninos. Independientemente, nuestros hallazgos fueron importantes porque demostraron que las células fetales estaban presentes en la enorme mayoría de las muestras de CTC de embarazos masculinos y con una frecuencia muy elevada (valor medio 45%), sugiriendo claramente la utilidad de la técnica en la práctica clínica.

Partiendo de estas premisas, continuamos la obtención de muestras de lavado intrauterino intentando la determinación microscópica de elementos fetales dentro de un espécimen fresco y luego realizando análisis cuantitativo de fluorescencia PCR (QF-PCR)⁷ además de la PCR tradicional y los métodos FISH. Nuestro ensayo QF-PCR involucró el empleo de dos marcadores de secuencias cortas repetitivas para cromosoma 21. La presencia de ADN fetal en especímenes de lavado fue documentada por la detección de picos paternos además de alelos maternos, y es de notar que en algunos casos pudo ser demostrada independientemente del sexo del feto. Esta metodología resultó verdaderamente exitosa, dado que los filamentos de las vellosidades coriónicas o las pinzas celulares de origen trofoblástico pudieron ser aislados en casi el 90% de los casos, y los ensayos de QF-PCR revelaron la presencia de picos paternos en el 61% de las muestras microprocesadas con contaminación mínima, cuando la hubo, por células maternas. En una derivación de los experimentos, llevada a cabo en colaboración con el Profesor Matteo Adinolfi (Londres, UK), Judith Bulmer (Newcastle-upon-Tyne, UK) y un grupo de biólogos españoles, las muestras de lavado intrauterino fueron inmunomarcadas con un panel de anticuerpos monoclonales específicos para diferentes subpoblaciones celulares, incluyendo anticuerpo anti HLA-G G233.⁸ Grupos de citotrofoblastos HLA-G positivos, así como células sincitiales y maternas, fueron entonces recolectados empleando microdissección láser y analizados por QF-PCR mediante marcadores de secuencias cortas repetidas para los cromosomas 21, 18 y 13 más amelogenina para el sexo.

Aproximadamente el 50% de las muestras evidenció citotrofoblastos positivos para HLA-G; con relación a este ele-

mento, la discrepancia aparente con los resultados obtenidos con FISH y los procedimientos basados en la PCR puede ser atribuida a la sensibilidad inferior de la técnica inmunohistoquímica. La experiencia con microdissección láser de las células marcadas, pese a ser indispensable profundizar la investigación en series más amplias, reveló que esta conducta es posible y podría ser utilizada para aislar de manera inocua células fetales libres de los contaminantes maternos.

Entre las posibles técnicas para la obtención de CTC (cepillado para la recolección de mucus, aspiración, lavado endocervical e intrauterino), nuestro interés se orientó en primer lugar hacia el último, ya que tanto la literatura científica como nuestra propia experiencia parecían demostrar que las células fetales estaban presentes sólo en baja proporción de especímenes recuperados con los otros métodos;⁹ más aún, solamente el lavado intrauterino podía ser considerado como técnica de cierto valor clínico en términos de consecuencias sobre el diagnóstico prenatal. Sin embargo, decidimos efectuar un estudio de tamaño considerable sobre las muestras recolectadas de mucus por cepillado para develar la controversia;¹⁰ en ese ensayo, las células fetales pudieron ser halladas en sólo 20% a 30% de las muestras de mucus tratadas con diferentes procedimientos de laboratorio y analizadas con FISH y PCR. Estos resultados son trascendentes en lo que se refiere a las consecuencias biológicas, en que las células fetales detectadas a nivel del orificio cervical externo resultan más comúnmente de una pérdida espontánea, cuya importancia se desconoce; pero antes de implementar alguna técnica para su uso en la práctica clínica, la recuperación de células fetales debe lograrse con regularidad y de manera confiable.

En conclusión, en nuestra experiencia de 5 años con CTC hemos realizado una contribución importante al conocimiento en este campo, demostrando que el lavado intrauterino exclusivo puede considerarse una herramienta promisoriosa y estimable para el diagnóstico prenatal no invasivo o mínimamente invasivo; de hecho, la mayoría de las muestras de lavado contienen células fetales que pueden ser reconocidas rápidamente, clasificadas sin dificultad en el microscopio y entonces analizadas para identificar aneuploidías comunes. Las células fetales han sido identificadas en los especímenes celulares transcervicales a las 7 semanas de gestación; su uso permitiría un diagnóstico genético prenatal muy temprano. No obstante, hay aspectos que requieren mayor consideración y estudio. Primero y principal, el escaso riesgo del lavado intrauterino debe ser evaluado precisamente en un número extenso de embarazos en curso. Al momento actual, sólo existe experiencia muy limitada con procedimientos de muestras de CTC en mujeres no programadas para la interrupción de su embarazo, y a pesar de que algunos ensayos han fracasado en demostrar daño sobre él,^{11,12} todavía existe preocupación acerca de las técnicas de lavado y el riesgo de infección. Sería útil también para comprender en su totalidad el proceso por el cual los trofoblastos están presentes en el cérvix y el polo uterino inferior. Podría ser el resultado de una migración, ya que los trofoblastos tienen naturaleza invasiva que podría hacerlos cruzar la membrana que envuelve la decidua capsularis, pero ha sido cuestionado que el lavado intrauterino pueda actuar como una suerte de biopsia placentaria, manteniendo así cierto grado de invasividad.

Nuestro próximo trabajo sobre CTC comprende los aspectos ya mencionados. Ante todo estamos planificando llevar adelante nuestra investigación sobre mujeres en lista para la interrupción del embarazo; no obstante, las tomas de CTC se realizarían al momento de registrarse para el procedimiento y no inmediatamente antes de aquél: esto permitiría monitorear todas las posibles complicaciones relacionadas con la toma de CTC (sangrado, infecciones, contracciones, etc.) en el intervalo de 1-2 semanas que se requiere normalmente entre el momento del registro y la terminación del embarazo. Si ese corto período de seguimiento muestra resultados mejores, entonces comenzaremos a efectuar tomas de CTC en embarazos en curso, un paso esencial hacia el posible uso clínico de este procedimiento.

Además, en el intento de evaluar finalmente la eficacia de diversos métodos para la toma de material para CTC, hemos recolectado mucus y especímenes de lavado intrauterino en la misma mujer, ya que no es quizás apropiado comparar los resultados informados en estudios que incluían diferentes grupos de individuos.

Con respecto a los métodos de laboratorio y análisis, nos encontramos actualmente realizando el ensayo QF-PCR sobre todas nuestras muestras de lavados: éstas son microprocesadas para una suerte de elementos trofoblásticos. Los resultados de nuestras experiencias con QF-PCR sugerirían que los criterios adoptados para la clasificación celular son correctos, ya que los picos paternos son comúnmente identificados; por otro lado, también sugieren que, con microprocesamiento, el problema de la contaminación materna puede ser soslayado. El análisis FISH todavía se realiza en muestras no microprocesadas, esto es, sin tejido trofoblástico evidente para aislar; verdaderamente, nosotros encontramos que algunas muestras negativas para trofoblastos en el microscopio podrían contener algunas células fetales detectables con FISH. Otra rama de nuestros experimentos involucra un abordaje de dos pasos para la detección de células fetales dentro de una muestra: en el primer estadio, se emplea inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales para el trofoblasto para las células blanco fetales; luego, el ensayo FISH puede favorecer la enumeración de los cromosomas. Como una cuestión de hecho, este enfoque no precisa microprocesamiento de las muestras, ya que las células fetales, tanto de concepciones masculinas como femeninas, estarían marcadas y por lo tanto serían sencillamente reconocidas.

Por último, será útil definir y optimizar la técnica para la recolección del espécimen: con relación a esto, el análisis estadístico de nuestros datos, obtenidos de una extensa población, ayudará a definir las características maternas, obstétricas y demográficas que influyen en el descenso de las células fetales, y podría además aportar información importante sobre el momento ideal para la obtención del material con CTC.

Recepción: 11/9/2003 - Aprobación: 3/12/2003

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2004

Bibliografía

1. Adinolfi, M. 1995. Non- or minimally invasive prenatal diagnostic tests on maternal blood samples or transcervical cells. *Prenat Diagn* 15: 889-96.
2. Pertl, B., Bianchi, D.W. 1999. First trimester prenatal diagnosis: fetal cells in the maternal circulation. *Semin Perinatol* 23: 393-402.
3. Chiu RW, Lo YM. 2002. Application of fetal DNA in maternal plasma for noninvasive prenatal diagnosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2(1): 32-40.
4. Shettles, L.B. 1971. Use of the Y chromosome in prenatal sex determination. *Nature* 230: 52.
5. Adinolfi M, Sherlock J. 1997. First trimester prenatal diagnosis using transcervical cells: an evaluation. *Hum Reprod Update* 3:383-92.
6. Cioni R, Bussani C, Scarselli B, Barciulli F, Bucciantini S, Simi P, Fogli A, Scarselli G. 2002. Detection of fetal cells in intrauterine lavage samples collected in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 22: 52-55.
7. Bussani C., Cioni R., Scarselli B., Barciulli F., Bucciantini S., Simi P., Fogli A., Scarselli G. 2002. Strategies for the isolation and analysis of fetal cells in transcervical samples. *Prenat Diagn* 22: 1098-101.
8. Bulmer JN, Bussani C, Cirigliano V, Sole F, Costa C, Garcia P, Adinolfi M. 2003. HLA-G positive trophoblastic cells in transcervical samples and their isolation and analysis by laser microdissection and QF-PCR. *Prenat Diagn* 23: 34-9.
9. Rodeck, C., Tutschek, B., Sherlock, J., Kingdom, J. 1995. Methods for the transcervical collection of fetal cells during the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 15: 933-42.
10. Cioni R., Bussani C., Scarselli B., Bucciantini S., Barciulli F., Scarselli G. 2003. Fetal cells in cervical mucus in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 23: 168-71.
11. Chang, S., Lin, S., Hsi, B. 1997. Minimally-invasive early prenatal diagnosis using fluorescence in situ hybridisation on samples from uterine lavage. *Prenat Diagn* 17: 1019-25.
12. Maggi, F., Berdusco, F., Liuti, R., Trotta, A., Testi, A., Vadora, E., Petrelli, M., Calestani, V., Simoni, G. 1996. First-trimester chromosome diagnosis by lavage of the uterine cavity. *Prenat Diagn* 16: 823-7.



Más información en www.siicsalud.com: dirección de correspondencia, bibliografía, resumen, abstract, full text y patrocinio.

Ingesta de ácido fólico en mujeres jóvenes

Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.siicsalud.com

Judith Johnson Hilton, Columnista experta de SIIC
Assistant Professor of Nursing, Maternal/Child Nursing, Lenoir-Rhyen College, Hickory, EE.UU.

Abstract

Objective: To investigate the folic acid intake of young women ages 18 through 24 years. **Design:** Nonexperimental, descriptive survey. **Setting:** Small private college in western North Carolina. **Participants:** A convenience sample of 42 female college students ages 18-24 years. **Main Outcome Measures:** Survey of demographics, folic acid intake, knowledge of folic acid, and pregnancy contemplation. **Results:** All participants were found to have an inadequate diet and an inadequate intake of folic acid. Only 33.3% reported taking daily multivitamins. These findings may be attributed to the participants' lack of knowledge about folic acid and the birth defects it helps to prevent. **Conclusion:** Inadequate folic acid intake is common in young women ages 18-24 years. These young women frequently have poor nutritional habits and are usually noncontemplators of pregnancy.

A principios de la década de los '80 se descubrió la asociación entre el ácido fólico o folato y los defectos del tubo neural (DTN) (Kurtzweil, 1996). La espina bífida y la anencefalia son DTN que pueden deberse a la ingesta inadecuada de ácido fólico antes o durante el embarazo. Estos trastornos abarcan desde una leve curvatura de la espina dorsal hasta defectos incompatibles con la vida. La espina bífida ocurre en 1 de cada 2 000 nacimientos y la anencefalia en 1 de cada 8 000. Estas enfermedades del sistema nervioso son la causa del 13.5% de los casos de muerte en la infancia en EE.UU. y ocasionan el gasto de 489 millones de dólares (CDC, 1995). Son más comunes en el este y sur de ese país (Stevenson, Allen, Seaver y Thompson, 2000; Tinkle y Sterling, 1999).

Algunos investigadores han demostrado un vínculo entre la incorporación inadecuada de ácido fólico, tanto antes del embarazo como durante su transcurso, y los recién nacidos con DTN (Lewis y Nash, 1997; Platzman, 1998). Otros estudios pusieron en evidencia que la ingesta apropiada de ácido fólico puede disminuir la incidencia de DTN en 71% a 72% (Locksmith y Duff, 1998; Reifsnider y Gill, 2000). El servicio de salud pública recomienda una dosis diaria de 400 µg o 0.4 mg de ácido fólico a todas las mujeres en edad fértil (CDC, 1995). Se puede aumentar la ingesta de folato a través del consumo de vegetales de hoja, arvejas secas y jugo de naranja. Adicionalmente, muchas comidas están fortificadas con ácido fólico, tales como cereales, granos y pastas. También se recomienda el consumo de complejos multivitamínicos que contengan la dosis diaria de 0.4 mg de ácido fólico.

Si bien existe sobreabundancia de información acerca del ácido fólico, muchas mujeres en edad fértil no son conscientes de su importancia o no la valoran (March of Dimes, 1999). Aunque algunas estadounidenses saben que el ácido fólico es capaz de prevenir defectos congénitos, sólo un pequeño porcentaje de ellas es plenamente consciente del beneficio de recibir ácido fólico antes de la concepción («Knowledge and Use of Folic Acid», 1999).

Revisión de la literatura

El 90% de los DTN tiene causa múltiple, resultante de la combinación de predisposiciones genéticas y efectos ambientales (Tinkle y Sterling, 1997). Algunos estudios mostraron que el uso de suplementos vitamínicos con ácido fólico durante los tres meses previos a la concepción reduce el riesgo de DTN en más de un tercio de los casos. No se ha establecido claramente si el uso profiláctico del ácido fólico actúa corrigiendo su déficit o se convierte en un bloqueante del metabolismo del folato (Reifsnider y Gill, 2000).

Defectos del tubo neural

Los DTN son las causas más comunes de las malformaciones congénitas que ocasionan muerte infantil y discapacidad grave. Se estima que 4 000 embarazos por año en los EE.UU. son afectados por DTN. El Comité en Genética de la Academia Americana de Pediatría investigó el vínculo entre el consumo de ácido fólico y la incidencia de DTN y halló que uno de cada tres embarazos son interrumpidos espontánea o deliberadamente debido a esta enfermedad y que aproximadamente 2 500 niños nacen cada año con DTN (Desposito y Cuniff, 1999).

Estas anomalías congénitas son malformaciones del cerebro y la médula espinal que se producen en los primeros tiempos del embarazo, específicamente antes de la sexta semana de gestación. La espina bífida y la anencefalia son causadas por la alteración del desarrollo del sistema nervioso central. Normalmente, el feto se forma en sentido cefalocaudal, es decir de la cabeza a los pies, con la primera fusión del tubo neural en dirección tanto craneal como caudal. Está abierto en ambos extremos y se cierra entre los días 25 y 27 posteriores a la concepción. Pueden aparecer malformaciones congénitas comunes, defectos del tubo neural como el cierre incompleto de la columna vertebral o incluso la ausencia de partes del cerebro (Women's Health Weekly, 1998). Existen distintos tipos de espina bífida causantes de grados variables de discapacidad. La anencefalia, sin embargo, es siempre fatal.

Acido fólico

El ácido fólico o folato es una de las vitaminas B. Es soluble en agua y no se le conoce toxicidad. El ácido fólico es un componente sintético utilizado en suplementos dietéticos y en comidas fortificadas y se absorbe más rápidamente que el folato (Platzman, 1998). Por otro lado, el folato incluye todos los componentes que poseen las propiedades vitamínicas del ácido fólico. Los seres humanos no pueden sintetizarlo y dependen de fuentes secundarias (Locksmith y Duff, 1998; Tinkle y Sterling, 1997).

La dosis mínima necesaria para reducir la incidencia de DTN se desconoce, pero 400 µg o 0.4 mg por día son efectivos (Lewis y Nash, 1997). El período de la toma abarca desde los tres meses previos a la concepción hasta el tercer mes de embarazo. Las mujeres con antecedente de hijos con DTN deben consumir una dosis más elevada. Los CDC (1999) recomiendan 4 mg o 4 000 µg. Informes de los CDC indican que en 2 de cada 3 mujeres en los EE.UU. el consumo de ácido fólico es inadecuado.

Existen vías diferentes para incorporar niveles adecuados de ácido fólico. En primer lugar, a través de la ingesta de alimentos ricos en folato tales como vegetales de hojas verdes, naranjas, jugo de naranjas y legumbres. Otra posibilidad es incorporar a la dieta alimentos especialmente enriquecidos como cereales, granos y pastas. En 1996, la *Food and Drug Administration* (FDA) obligó a incluir a partir de enero de 1998 en la mayoría de los alimentos del grupo de cereales y granos un suplemento de ácido fólico sintetizado (*Medical Sciences Bulletin*, 1996). Por último, las mujeres pueden incorporar la dosis diaria de ácido fólico a través de suplementos vitamínicos.

La mayoría de la gente consume alguna forma de folatos en sus dietas todos los días. Debería ser estimulada a mantener su alimentación correctamente equilibrada, en especial con respecto a las frutas y verduras. Las mujeres jóvenes deben estar especialmente atentas a la información nutricional en los envases de cereales para el desayuno y saber que algunos poseen el 100% de la cantidad diaria requerida de ácido fólico. Es posible pero improbable que las mujeres en este grupo de edad consuman el folato necesario exclusivamente a través de la dieta; para ello sería necesario un planeamiento cuidadoso. La recomendación es dieta rica en folato suplementada por dosis diarias de multivitaminas (Schwarz y Johnston, 1996).

Tabla 1. Características demográficas.

		Edad					
Edad (Años)	18	19	20	21	22	23	24
Porcentaje							
de la muestra	0	14.3	21.4	16.7	23.8	14.3	9.5
Total n = 42	(n = 0)	(n = 6)	(n = 9)	(n = 7)	(n = 10)	(n = 6)	(n = 4)
		Estado civil					
Estado	Soltera	Casada		Sep/divorciada			
Porcentaje							
de la muestra	88.1%	11.9%		0%			
Total n = 42	(n = 37)	(n = 5)		(n = 0)			
		Situación laboral					
Empleada	Desempleada	<10 hrs	11-20	21-30			
Porcentaje							
de la muestra	19%	26%	48%	7%			
Total n = 42	(n = 8)	(n = 11)	(n = 20)	(n = 3)			
		Perspectivas de embarazo					
	Ahora	12 meses	2-3 años	3-5 años	Nunca		
Porcentaje							
de la muestra	2%	0%	17%	69%	12%		
Total n = 42	(n = 1)	(n = 0)	(n = 7)	(n = 29)	(n = 5)		

Dieta y estado nutricional de las mujeres jóvenes

Todas las mujeres jóvenes entre 18 y 24 años deberían saber que el estado nutricional antes y durante el embarazo puede determinar sus resultados. Es importante que comprendan que la ingesta de ciertos nutrientes, especialmente ácido fólico, afecta al recién nacido. El cuidado del peso corporal y la dieta es un concepto extendido entre las estadounidenses jóvenes. Frecuentemente sus regímenes alimentarios carecen de los nutrientes y micronutrientes adecuados porque saltan comidas y hacen dieta en exceso.

Se han visto casos de dietas restrictivas en jóvenes que no estaban excedidas de peso (Rock, Gorenflo, Drownoski y Demitrack, 1996). A esto hay que agregarle que sólo el 36% de las menores de 25 años reciben suplementos vitamínicos (Farrel y Nwosu, 1997). Es frecuente que las jóvenes presenten deficiencia de folato debida a la falta de aportes en sus dietas. El 80% de los embarazos en este grupo de edad son involuntarios y podrían ocurrir graves resultados por la insuficiencia de ácido fólico en la alimentación seguida antes de la concepción (Reynolds, 1998).

En resumen, la literatura existente sugiere que hay relación entre la ingesta de ácido fólico y la incidencia de defectos del tubo neural. Las mujeres jóvenes de entre 18 y 24 años, en general tienen hábitos dietéticos inadecuados, específicamente respecto del aporte diario necesario de ácido fólico. Los CDC (1999) catalogaron a las mujeres de entre 18 y 24 años como “no planificadoras”, es decir que no están planeando quedar embarazadas y se resisten a incorporar hábitos tendientes a mejorar los resultados de un posible embarazo.

Sin embargo, los embarazos no planeados ocurren con frecuencia. Es por ello que resulta indispensable que todas reciban el ácido fólico necesario como parte de una dieta normal y saludable antes que aquéllos efectivamente ocurran.

Métodos

Diseño del estudio

El método empleado fue de tipo no experimental, a través de una encuesta descriptiva realizada a mujeres jóvenes, estudiantes universitarias, con edades comprendidas entre 18 y 24 años, diseñada para determinar si consumían la dosis diaria recomendada de ácido fólico.

La muestra estaba compuesta por 42 estudiantes universitarias matriculadas en una pequeña universidad de artes liberales, en Carolina del Norte. En este grupo de estudiantes, 14 pertenecían a segundo año, 12 a tercero y 16 al último. Todas eran enfermeras y participaron voluntariamente en esta investigación.

Procedimientos

Con el permiso de las autoridades universitarias se distribuyó la encuesta en tres clases de enfermería diferentes. Con ella se les

entregó una carta explicando el estudio. El hecho de completar voluntariamente la encuesta fue tomado como consentimiento para participar. Se aseguró la confidencialidad ya que las participantes no debían incluir sus nombres en la encuesta.

Análisis de los datos

La encuesta recogió datos demográficos tales como: edad; estado civil; situación laboral; horas trabajadas por semana y la planificación del embarazo. Se evaluó el nivel de información que tenían acerca del ácido fólico, en particular su papel en la prevención de defectos del nacimiento. La evaluación de datos sobre las características de las dietas se basó en los detalles sobre consumo semanal de vegetales de hoja verde, otros vegetales, jugos y frutas cítricas, otras frutas, harinas y cereales enriquecidos, pasta, arroz, granos secos, pan, leche y multivitaminas. Estos datos fueron aportados por las participantes. Para analizar cada ítem de la encuesta se usaron estadísticas descriptivas.

Resultados

Datos demográficos de la muestra

La edad promedio de las 42 encuestadas fue de 21.31 años, todas mayores de 18 (Tabla 1). Todas eran de raza blanca. El 88.1% eran solteras (n = 37) y el 11.9% estaban casadas (n = 5). Ninguna estaba separada ni divorciada. Aproximadamente 3 de cada 4 participantes trabajaban 20 horas por semana o menos, ninguna trabajaba más de 31 horas semanales.

Se investigó la expectativa de las participantes frente al embarazo, ya que en este rango de edad se producen frecuentemente embarazos no deseados. Ninguna de ellas informó estar o haber estado embarazada pero planeaban un embarazo dentro de los siguientes 3 a 5 años. Ninguna informó planear un embarazo en los próximos 12 meses.

Conocimientos sobre el ácido fólico

La encuesta incluyó dos ítem orientados al conocimiento del ácido fólico y su papel en la prevención de defectos del nacimiento. Cuando se les pidió que identificaran el ácido fólico, el 2% (n = 1) respondió que se trataba de vitamina A; el 14.29% (n = 6) que era vitamina C, el 28.57% (n = 12) que era una de las vitaminas del grupo B y el 54.76% (n = 23) que era un mineral. Aproximadamente el 21% (n = 9) informó que el ácido fólico ayudaba a prevenir el síndrome de Down; el 61.9% (n = 26) que prevenía la incidencia de casos de espina bífida y el 9.52% (n = 4) que prevenía la parálisis cerebral.

Evaluación dietética

La encuesta investigó la ingesta de diferentes tipos de alimentos particularmente ricos en ácido fólico. Las participantes debían elegir un número que correspondiera con la cantidad de porciones que consumían de cada tipo de alimento por semana.

Como se observa en la Tabla 2, se identificó el promedio de alimentos listados en el estudio. También se consignó la dosis diaria de multivitaminas que contienen ácido fólico. Un tercio de las encuestadas tomaba multivitaminas una vez por día (n = 14), el 38.1% (n = 16) nunca había tomado, el 11.9% (n = 5) tomaba de 1 a 3 veces por semana y el 7% (n = 3) entre 4 y 6 veces por semana.

La pregunta referida a la ingesta adecuada de ácido fólico fue analizada comparando el promedio de los datos dietéticos evaluados con las dosis diarias necesarias de cada tipo de alimento. La mayoría de las encuestadas no consumía el aporte necesario proveniente de ninguno de los alimentos listados, a excepción de un 33.3% (n = 6), que ingería dos o tres raciones de leche y otros productos lácteos diariamente.

En resumen, la mayoría de las mujeres de la muestra eran solteras pero planeaban quedar embarazadas en los siguientes 5 años. Desafortunadamente, no eran conscientes de la importancia del ácido fólico y su incorporación al organismo resultaba inadecuada.

Discusión

Se recabaron datos en una encuesta realizada a 42 mujeres entre 18 y 24 años, estudiantes de una pequeña universidad privada de artes liberales. La mayoría eran solteras y trabajaban en áreas tales como servicios de salud, cuidado infantil y servicios de alimentos, menos de 20 horas por semana. Más del 80% de los embarazos en este grupo de edad son involuntarios. Los CDC consideran este grupo como "no planificadoras", es decir que no contemplan por el momento quedar embarazadas.

Las mujeres estadounidenses poseen información sobre el cuidado del peso corporal y sobre dietas. Pero frecuentemente reciben aportes insuficientes de nutrientes y micronutrientes, incluido el ácido fólico, producto de restricciones alimentarias excesivas y omisión de comidas diarias. En este estudio se comprobó que la ingesta de naranjas, jugo de naranja, vegetales de hojas verdes, cereales y granos fortificados y legumbres por las participantes era inferior a la ración diaria recomendada de cada uno de estos elementos. La ingesta de suplementos vitamínicos diarios fue del 33.3%, resultado levemente inferior a los obtenidos (36%) en estudios anteriores (Farrel & Nwosu, 1997).

Los CDC (1999) determinaron que 2 de cada 3 mujeres estadounidenses reciben aportes insuficientes de ácido fólico. En este trabajo se hallaron resultados similares.

Limitaciones

En este estudio fueron el tamaño de la muestra y la selección de estudiantes de enfermería como únicas participantes. Si bien se eligieron estudiantes de tres niveles diferentes, un tercio de la muestra no había cursado enfermería obstétrica antes de la encuesta.

Una muestra compuesta por mujeres universitarias y no universitarias con mayor diversidad racial y socioeconómica podría ayudar a ampliar la comprensión de la importancia del ácido fólico y de su consumo en este grupo etario. Es de particular interés para futuras investigaciones el análisis de las diferencias entre grupos étnicos. Se ha observado que existe mayor incidencia de DTN en mujeres hispanas que en otros grupos raciales.

Consecuencias del aporte de la enfermería

Debido al fuerte nexo entre la ingesta necesaria de ácido fólico y la incidencia de DTN por un lado, y por el otro, a la cantidad de mujeres entre 18 y 24 años cuyos hábitos alimentarios son inadecuados, la intervención de las enfermeras podría mejorar las consecuencias que generan estos factores en cada sector de la población. Las intervenciones podrían incluir información educativa acerca del ácido fólico y su importancia en la prevención de DTN. También resultaría provechoso brindar asesoramiento e información nutricional. Las enfermeras deben ser conscientes de las diferencias culturales entre sus pacientes y originar oportunidades materiales y educativas aplicables a cada grupo étnico en particular.

Las enfermeras que trabajan en centros de salud para mujeres jóvenes deben conocer la alta tasa de embarazos involuntarios que dicho grupo posee, para que así sean capaces de brindar adecuada asistencia en materia de salud previa a la concepción. Además, la información sobre ácido fólico y DTN debería estar disponible en universidades, lugares de trabajo, centros de salud y consultorios médicos.

Los CDC y la campaña *March for Dimes* (Marcha de los Diez Centavos) realizan constantes esfuerzos para fomentar la toma de conciencia sobre el ácido fólico y, a nivel nacional, ha comenzado la Campaña del Ácido Fólico. Muchos gobiernos han establecido asesorías estatales sobre sus beneficios. Las enfermeras podrían participar activamente en estas iniciativas, ya sea como miembros o apoyando sus esfuerzos de prevención.

Recientemente se realizó un nuevo estudio de comparación entre el conocimiento del ácido fólico y su ingesta entre dos grupos de mujeres jóvenes (Hilton, 2003). Uno conformado por estudiantes de una universidad local y el otro por pacientes de una clínica de salud de la zona. Este último poseía mayor diversidad cultural en su población. Los resultados mostraron que no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos con

Tabla 2. Evaluación de la dieta.

Servicios	1	2	3	4	5	Promedio
Número de Item						
1 Vegetales de hoja verde	9.5% n = 4	33.3% n = 14	35.7% n = 15	11.9% n = 5	4.8% n = 2	2.68
2 Otros vegetales	0% n = 0	16.7% n = 7	31% n = 13	16.7% n = 7	4.8% n = 2	4.17
3 Cítricos	19% n = 8	35.7% n = 15	19% n = 8	16.7% n = 7	4.8% n = 2	2.50
4 Otras frutas	9.5% n = 4	50% n = 21	14.3% n = 6	14.3% n = 6	7.1% n = 3	2.58
5 Cereales enriquecidos	7.1% n = 3	44.8% n = 19	16.7% n = 7	9.5% n = 4	9.5% n = 4	2.59
6 Jugo de naranja	23.8% n = 10	33.3% n = 14	21.4% n = 9	19% n = 8	0% n = 0	2.37
7 Pasta	2% n = 1	47.6% n = 20	31% n = 13	11.9% n = 5	2% n = 1	2.63
8 Arroz	9.5% n = 4	73.8% n = 31	11.9% n = 5	2% n = 1	0% n = 0	2.07
9 Harina enriquecida	14.3% n = 6	50% n = 21	11.9% n = 5	9.5% n = 4	9.5% n = 4	2.48
10 Legumbres	33.3% n = 14	50% n = 21	14.3% n = 6	0% n = 0	0% n = 0	1.80
11 Panes	2% n = 1	9.5% n = 4	11.9% n = 5	33.3% n = 14	16.7% n = 7	3.98
12 Leche o productos de la leche	2% n = 1	19% n = 8	9.5% n = 4	31% n = 13	33.3% n = 14	3.70
13 Vitaminas que contienen ácido fólico	38.1% n = 16	11.9% n = 5	7.1% n = 3	33.3% n = 14	0% n = 0	2.39

relación a las variables analizadas. Esto fue sorprendente ya que la mayoría de las pacientes del centro de salud habían recibido previamente educación e información sobre el tema. Obviamente es necesario implementar nuevos métodos que contemplen las diferencias culturales para transmitir el conocimiento.

Conclusión

El nexo entre la ingesta de ácido fólico y la incidencia de DTN ha sido plenamente demostrado y fue confirmado por este estudio. Se confirmó que las mujeres jóvenes entre 18 y 24 años poseen, frecuentemente, hábitos alimentarios inadecuados, en particular respecto de la ingesta de ácido fólico. La metodología educativa empleada para la difusión de información puede no tener la misma eficacia sobre diferentes grupos étnicos y culturales. Desafortunadamente, los embarazos no planificados ocurren también frecuentemente en mujeres jóvenes que no adoptan comportamientos dirigidos a mejorar las condiciones del embarazo. Resulta por ello esencial que todas las mujeres jóvenes consuman niveles adecuados de ácido fólico como parte de una dieta saludable antes de que el embarazo no deseado efectivamente ocurra.

Recepción: 16/10/2003 - Aprobación: 27/11/2003

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2004



Repercusión de las dietas con aceites vegetales en el metabolismo lipídico y la aterosclerosis

Institute of Nutritional Sciences, University of Vienna, Viena, Austria



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.siicsalud.com

Karl-Heinz Wagner, Columnista experto de SIIC

Investigador, responsable del laboratorio bioquímico y de la programación, realización y evaluación de estudios de nutrición humana. Institute of Nutritional Sciences, University of Vienna, Viena, Austria



Abstract

Current understanding of the pathophysiology of the atherothrombotic process underlies that cardiovascular disease (CVD) implies a central role for cholesterol metabolism. Even not the only, but strongly discussed risk factor for CVD by influencing the body's cholesterol ratio is the quality of fats in the diet. The consumption of diets rich in monounsaturated fatty acids (MUFA) and polyunsaturated fatty acids (PUFA) has been associated with lower plasma

concentrations of LDL-cholesterol, however, different in efficiency. Moreover a different impact on HDL-cholesterol has been discussed. This paper summarizes the outcome of paper which have been published on this topic the recent years and focus on an internal study which was conducted to evaluate the effects of a plant oil mixture of olive/sunflower oil (saturated/monounsaturated/ polyunsaturated (S/M/P) = 14:69:17) high in oleic acid but also showing a moderate content of polyunsaturated fatty acids in comparison with a single, PUFA rich corn oil (S/M/P = 13:33:54) used in a normal, balanced diet on human plasma and lipoprotein metabolism.

(viene de portada)

La enfermedad cardiovascular (ECV) es una de las principales causas de muerte en todo el mundo. Los niveles altos de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc), colesterol total (CT), triacilglicerol (TAG) y los niveles bajos de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) están vinculados con aumento del riesgo de padecer ECV.^{1,2} El LDLc y el CT se han identificado como los componentes principales en el desarrollo de aterosclerosis (acumulación de depósitos grasos en la intima arterial).

Fundamentalmente como consecuencia de esto, el LDLc y el CT aumentan el riesgo de las enfermedades isquémicas cardíacas, de los accidentes cerebrovasculares isquémicos y de otras enfermedades vasculares. Se estima que la hipercolesterolemia causa el 18% de la enfermedad cerebrovascular global y el 56% de la enfermedad cardíaca isquémica global.

En conjunto, la cifra asciende a 4.4 millones de muertes, las cuales representan el 7.9% del total de muertes en todo el mundo.³ Uno de los principales factores causales de la alta incidencia de hipercolesterolemia y, por lo tanto, del riesgo aumentado de aterosclerosis y ECV es un modelo cualitativamente deficiente de consumo de ácidos grasos, con alta proporción de ácidos grasos saturados (AGS) y ácidos grasos trans (AGT).⁴ Por otro lado, el consumo de lípidos con alto contenido de ácidos grasos monoinsaturados (AGMI) y, fundamentalmente, de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) se ha asociado con concentraciones bajas de LDLc y CT y, en consecuencia, con disminución de la incidencia de aterosclerosis en estudios en humanos^{5,6} y animales.⁷ Desde que se conoce que el riesgo de ECV es multifactorial, diversas variables son materia de discusión en cuanto a su influencia sobre la susceptibilidad a las enfermedades coronarias, entre ellas los factores genéticos, el género, el estado hormonal, la homocisteína, la presión arterial, la obesidad y el sedentarismo.^{3,8} No obstante, este artículo examina la repercusión de la satura-

ción de los ácidos grasos de la dieta sobre los factores de riesgo LDLc, CT y TAG.

Durante la última década, los estudios clínicos y epidemiológicos constituyeron el fundamento para postular una relación entre el consumo de aceites vegetales y los niveles circulantes de lípidos plasmáticos. Los aceites comestibles disponibles en el comercio son diferentes en cuanto a la composición de ácidos grasos y sustancias no saponificables y muestran diferentes consecuencias sobre el metabolismo lipídico. En especial, es sabido que la "dieta mediterránea", rica en AGMI, la cual se basa en el aceite de oliva como principal fuente de grasas en la dieta, se asocia con niveles plasmáticos reducidos de LDLc y triglicéridos.^{9,10} Además, se han informado las ventajas del aceite de oliva en relación con las enfermedades cardiovasculares¹¹ y el cáncer de mama.¹² En cambio, otros datos de experimentos controlados en seres humanos indican que, si el aceite de oliva es el componente principal de las grasas de la dieta, el colesterol total y el LDLc muestran niveles un tanto más altos que si la misma cantidad de grasa está constituida por aceite de canola o aceite de girasol, rico en ácido oleico, ambos monoinsaturados en forma predominante, pero con mayor contenido de AGPI que el aceite de oliva.¹³ En varios estudios realizados en seres humanos, los AGMI mostraron menor efecto reductor sobre el colesterol plasmático que los AGPI.^{14,15} Los niveles de HDLc se encuentran aumentados¹⁶ o no muestran cambios¹⁷ en las dietas ricas en AGMI o AGPI. Así, los aceites vegetales comestibles con composición modificada de ácidos grasos, como el aceite de colza (con poco contenido de ácido erúxico y rico en AGMI), el aceite de girasol (con alto contenido de ácido oleico) o las mezclas de aceites no muestran los mismos efectos sobre el metabolismo lipoproteico que los equivalentes convencionales o el aceite de oliva mismo.^{18,19}

Breve descripción de pacientes y métodos

Basados en esta incongruencia, planeamos un estudio de intervención humana con 28 individuos de sexo masculino, edad media de 23.7 años, para comprobar si una mezcla de aceites de oliva y girasol (relación 85:15) rica en AGMI, proporcionada a través de la dieta, influye sobre el plasma y las concentraciones lipídicas lipoproteicas en mayor grado que una dieta con aceite de maíz, abundante en AGPI. El experimento se realizó durante 42 días, seguidos de un período de seguimiento de 35 días, mientras que los períodos de ajuste y de intervención con entrecruzamiento duraron 14 días cada uno (Figura 1).

Se informó a los individuos acerca del propósito, naturaleza y riesgos potenciales del estudio; además, dieron el consentimiento informado por escrito. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Viena, Austria. Todos los participantes del estudio se encontraban en buenas condiciones de salud, según un cuestionario de antecedentes médicos y los resultados de análisis clínicos de laboratorio, eran normolipémicos y no fumadores, no presentaban enfermedad aguda o crónica alguna, se encontraban dentro de los límites normales del índice de masa corporal (20.3 ± 2.3), y no tomaron ninguna medicación ni suplementos vitamínicos o minerales durante las 4 semanas previas al comienzo y el transcurso del estudio. La elección de utilización de los aceites se basó en el perfil de ácidos grasos de cada uno, pero también para asegurar una diferente proporción de tocoferoles alfa y gamma (Tabla 1). Para una descripción más detallada, véanse los artículos publicados.²⁰⁻²²

Resultados y discusión

La totalidad de los voluntarios completaron el estudio de manera exitosa y no comunicaron efecto colateral alguno atribuible a las dietas, dentro del período de estudio. Todos mantuvieron el peso corporal y los cambios fueron inferiores a 0.6 kg. Esto último fue muy satisfactorio para nosotros y constituye una prueba favorable del diseño y realización del experimento. El consumo calórico diario medio de las dietas de prueba, salvo las fuentes de aceite, fue comparable con los antecedentes alimentarios respectivos (Tabla 2).

Desde el punto de vista del responsable del plan, esta compatibilidad fue de suma importancia para comparar y discutir los resultados. Numerosos estudios, basados en el efecto de las dietas de alto contenido de AGMI y AGPI sobre el colesterol total se llevaron a cabo con individuos hipercolesterolémicos. Hemos realizado esfuerzos para estudiar el efecto de los aceites, incorporados a través de una dieta de equilibrio nutricional óptimo y sin modificar el consumo de otros nutrientes, en hombres jóvenes sanos, no fumadores y con niveles normales de colesterol. Excepción hecha de la ingestión de alimentos, los individuos mantuvieron las actividades habituales cotidianas.

La proporción de grasas poliinsaturadas y saturadas (proporción P/S) de la dieta con aceite de maíz (AM) fue de 1.39, la de la dieta con mezcla de aceites (MA), 0.82, y durante un período de ajuste, 0.53. El contenido total de colesterol de las dietas se mantuvo constante durante el período de estudio (191-335 mg/día). El cumplimiento de la dieta se monitoreó mediante el análisis de ácidos grasos de las fracciones lipoproteicas LDL y HDL. La proporción promedio de ácido oleico (C18:1n9) respecto del ácido linoleico (C18:2n6) en las LDL fue de 0.46 ± 0.08 en la dieta de ajuste. La dieta AM se caracterizó por una proporción de 0.32 ± 0.02 significativamente menor que la dieta MA (0.62 ± 0.06) ($p < 0.001$). Luego del entrecruzamiento, se evaluó una evolución inversa significativa ($p < 0.001$) del perfil de ácidos grasos, correspondiente a los cambios de dieta (Tabla 3), en la página siguiente.

Este fenómeno dependió de la diversa contribución de la dieta AM de alto contenido de ácido linoleico y de la dieta MA de alto contenido de ácido oleico, a los lípidos de las LDL. Estos últimos resultados dan cuenta de las incógnitas respecto de la duración del período de estudio, dado que fue posible demostrar que 14 días eran suficientes para cambiar el perfil de ácidos grasos en las fracciones de colesterol.

Sólo el aceite de maíz, abundante en AGPI, fue capaz de reducir de manera significativa los niveles de LDLc, colesterol asociado a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDLc), TAG y VLDL-TAG, y sólo los del CT no mostraron cambios significativos. Esto último puede obedecer al diseño de intervención breve; sin embargo, después del entrecruzamiento de las dietas de prueba, la dieta

Tabla 1. Perfil de ácidos grasos (% de ácidos grasos totales) y contenido de tocoferoles (mg/100g) en aceites vegetales y manteca utilizados para el estudio.²⁰

	Ácidos grasos (% de ácidos grasos totales)							Tocoferoles (T) (mg/100g)	
	C16:0	C16:1	C18:0	C18:1	C18:2	C18:3	C20:0	α-T	γ-T
Aceite de maíz	10.0	0.5	2.4	31.1	50.0	0.9	0.5	24.6	126.2
Aceite de girasol	6.2	0.5	4.8	21.9	60.2	0.5	0.5	85.3	8.8
Aceite de oliva	10.8	1.5	2.4	71.7	8.0	0.9	0.5	20	1.7
Manteca	21.0	1.8	9.7	20.1	1.8	1.2	0.1	2.1	n.d.*

* no detectable

Tabla 2. Consumo diario medio de nutrientes en las dietas.²⁰

	Ajuste	Grupo de aceite de maíz	Grupo de mezcla de aceites
Energía (Poder energético) (MJ)	11.8 ± 1.3	12.4 ± 1.1	12.2 ± 1.3
Proteínas (% de energía)	13	14	14
Carbohidratos (% de energía)	52	55	55
Grasas (% de energía)	35	31	31
Ácidos grasos (% de energía total)			
Saturados (AGS)	13.2	8.8	8.7
Monoinsaturados (AGMI)	14.7	10.2	15.1
Ácido oleico (18:1)	13.0	9.6	13.6
Poliinsaturados (AGPI)	7.1	12.0	7.2
Ácido linoleico (C 18:2n6)	5.1	11.3	5.7
Colesterol (mg/d)	291 ± 39	278 ± 51	284 ± 48
Fibra en la dieta (g/d)	41	42	42
Proporción S/M/P	38/42/20	38/33/39	28/49/23

con aceite de maíz fue capaz de disminuir el CT en forma significativa, comparada con la mezcla de aceites de alto contenido en AGMI. De suma importancia, ni la dieta de alto contenido de AGMI ni la dieta de alto contenido de AGPI modificaron los niveles de HDL de manera significativa (Tabla 4), en la página siguiente.

El efecto reductor de la colesterolemia observado en este estudio se basa, por un lado, en el alto contenido de AGPI del AM (proporción P/S = 4.2) pero, por el otro, también debe considerarse el alto contenido de sustancias no saponificables, como las quinonas, los carotenoides y principalmente los fitosteroles en el AM.²³ En particular, la capacidad de los fitosteroles para disminuir las concentraciones de LDLc ya era conocida en las últimas décadas.²⁴

En un estudio publicado recientemente, Howell y col. observaron un efecto reductor de la colesterolemia debido a la adición de fitosteroles al aceite de oliva, en comparación con el aceite de oliva sin el enriquecimiento con fitosteroles.²⁵ Es sabido que el aceite de maíz es una de las fuentes más abundantes de fitosteroles entre los aceites vegetales, con una cantidad total superior a 800 mg cada 100 g de aceite.²⁴ En el presente estudio no se evaluó el contenido total de fitosteroles en el régimen con aceite de maíz.

El efecto de la reducción de LDLc por los AGPI no fue sorprendente, ya que había sido postulada por Mensink y Katan,²⁶ quienes comprobaron que el nivel de LDLc aumentaba debido a los AGS, disminuía debido a los AGPI, y no presentaba cambios debido a los AGMI. Sin embargo, la ausencia de cambios respecto del HDLc fue bastante diferente de lo observado en algunos estudios previos, pero por otro lado nuestros resultados también respaldan hallazgos anteriores que indican que las dietas abundantes en AGPI no disminuían los niveles de HDLc cuando el consumo de ácido linoleico es moderado (< 10% a 13% de las calorías totales).^{17,25} En el estudio presentado, el consumo diario promedio de ácido linoleico en el grupo que consumía AM fue de 12.2% de las calorías diarias totales.

Para concluir nuestros hallazgos, los resultados muestran un efecto reductor de la colesterolemia sólo en relación con el aceite de maíz, abundante en AGPI. La dieta con aceite de maíz también disminuyó los niveles plasmáticos de LDLc y VLDLc, así como los de VLDL-TAG, comparada con la dieta de mezcla de aceites, abundante en AGMI; en cambio, ambas dietas no modificaron el HDLc.

Además, desde la publicación de este estudio,²⁰⁻²² aparecieron varios artículos sobre este tema, enfocados fundamentalmente en las dietas abundantes en ácidos grasos omega-3 (AGO-3) y con alto contenido de aceite de oliva como el principal aceite vegetal consumido, abundante en AGMI. Puigros y col.²⁷ com-

Figura 1. Diseño del estudio.²⁰

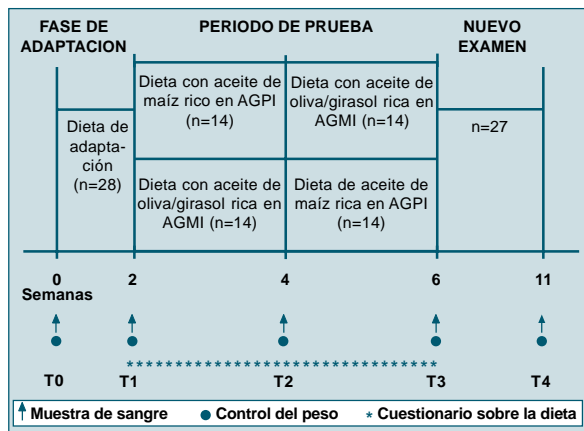


Tabla 3. Perfil medio de LDL-ácidos grasos (% de ácidos grasos totales) inicial (T0), luego de la dieta de ajuste (T1), luego de la dieta con aceite de maíz (AM), y de la dieta con la mezcla de aceites (MA) (T2).²⁰

% de ácidos grasos totales	T1 (luego de la dieta de ajuste)	grupo AM (aceite de maíz)	T2 grupo MA (mezcla de aceites)
C14:0	1.04 ± 0.3	0.85 ± 0.3	1.05 ± 0.3
C16:0	18.95 ± 2.1	16.99 ± 2.4	18.75 ± 2.1
C16:1n7	1.57 ± 0.5	0.88 ± 0.5	1.38 ± 0.4
C18:0	7.28 ± 0.7	6.99 ± 0.8	7.12 ± 0.9
C18:1n9	17.71 ± 1.8	15.01 ± 2.5	22.63 ± 2.9
C18:2n6	38.49 ± 2.1	47.41 ± 3.4	36.43 ± 2.9
C18:3n3	0.95 ± 0.2	0.49 ± 0.1	0.43 ± 0.1
C20:3n6	1.47 ± 0.3	1.56 ± 0.3	1.97 ± 0.3
C20:4n6	7.27 ± 1.2	6.03 ± 1.4	6.45 ± 1.4
C20:5n3	2.48 ± 0.2	2.01 ± 0.3	2.02 ± 0.2
C22:4n6	2.04 ± 0.3	1.32 ± 0.4	1.26 ± 0.4
C22:6n3	0.76 ± 0.3	0.63 ± 0.2	0.67 ± 0.2
Total	100 ± 0.0	100 ± 0.0	100 ± 0.0
Relación media entre ácido oleico/linoleico	0.46	0.32	0.62
AGS/AGMI/AGPI	27/20/53	25/16/59	27/25/48

pararon los dos últimos aceites en las dietas, y evaluaron la repercusión sobre el perfil de lípidos séricos y la oxidación de éstos. Comprobaron un efecto beneficioso sobre los lípidos séricos con la dieta de alto contenido de aceite de oliva, pero ausencia de cambios favorables adicionales en los lípidos séricos en 14 sujetos con hipercolesterolemia leve con aceite de pescado. Asimismo, la dieta enriquecida con AGO-3 aumentó la susceptibilidad oxidativa de la fracción de LDL.

El Estudio de Nutrición Español describe un ensayo clínico en el cual pacientes españoles afectados por enfermedad vascular periférica (estadio Fontaine II) recibieron suplementos lipídicos específicos. Diseñado como un estudio de intervención longitudinal, los pacientes recibieron aceite de oliva durante 3 meses, seguidos por un período de lavado de otros 3 meses, y luego se les proporcionó un suplemento de combinación de aceite de pescado y aceite de oliva durante un período final de 3 meses. Se evaluaron los cambios plasmáticos y de la composición de ácidos grasos lipoproteicos, y la susceptibilidad de las LDL a la oxidación *in vitro*. Además, se midieron los cambios de las propiedades de las LDL inducidos por el suplemento lipídico, como la movilidad electroforética relativa y la captación de macrófagos. Por otro lado, 13 pacientes que no fueron tratados con la mezcla de aceite de pescado y oliva se incluyeron como grupo control, y 20 individuos sanos –compatibles en cuanto a la edad– se tomaron como grupo de referencia.

El consumo del suplemento de aceite de oliva produjo aumentos significativos de los niveles plasmáticos de ácido eicosapentanoico (20:5n3) y ácido docosahexanoico (22:6n3), en comparación con las concentraciones previas a la intervención, con el grupo de aceite de oliva y el grupo control. El consumo de aceite de pescado disminuyó en forma significativa los niveles plasmáticos de TAG, comparado con el período de consumo de aceite de oliva y con los grupos de control y referencia. La susceptibilidad de las LDL a la oxidación mediada por cobre fue menor en los pacientes que consumían el suplemento de aceite de oliva y pescado, que en el grupo control, y la captación de macrófagos

fue significativamente menor en el grupo suplementado con aceite de pescado.

Concluyeron que el consumo de aceite de oliva acompañado de un suplemento dietético de aceite de pescado puede ser útil para el tratamiento nutricional de los pacientes afectados por enfermedad vascular periférica, en términos del incremento de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga n3 y de la disminución de la susceptibilidad de la LDL a la oxidación.²⁸ Este resultado fue notablemente diferente del estudio mencionado anteriormente, el cual puede explicarse debido al consumo combinado de AGPI de cadena larga n3 y de aceite de oliva, abundante en AGMI, que redujo la susceptibilidad de la LDL a la oxidación, debido al alto contenido de ácido oleico.

Este resultado acerca de la peroxidación lipídica fue bastante similar al de nuestro estudio,²¹ en el que también se evaluó la repercusión sobre los parámetros de oxidación lipídica. Sin embargo, ni la dieta de aceite de maíz, abundante en AGPI, ni la dieta de aceite de oliva y girasol, abundante en AGMI, disminuyeron la capacidad antioxidante total del plasma y LDL; el malondialdehído como indicador de oxidación lipídica, no estaba aumentado.

Una explicación para estos hallazgos puede encontrarse en el alto contenido de antioxidantes y varios otros compuestos bioactivos de los aceites vegetales, y en el consumo adicional relativamente abundante. Esto parece ser suficiente para compensar la alta susceptibilidad para la oxidación lipídica debida a los AGPI.

Otro abordaje consistió en observar si las comidas abundantes en aceite de oliva o de cártamo calentados proveen una dirección discriminatoria de la oxidación del suero posprandial en hombres sanos.²⁹ Este grupo comprobó que la susceptibilidad para la oxidación de las lipoproteínas en medios de baja capacidad antioxidativa, similares al suero diluido, puede estar aumentada en el período posprandial luego del consumo de alimentos abundantes en aceites vegetales modificados por el calor y en aceites no calentados con alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados, pero no luego de la ingestión de alimentos con alto contenido de aceite de oliva natural.

Basados en los datos bibliográficos en conjunto, las dietas con alto contenido de AGPI se recomiendan cada vez más para las poblaciones en riesgo de ECV. No obstante, es evidente la necesidad de una nueva evaluación de los beneficios de las dietas abundantes en AGMI, debido a estudios recientes que demuestran que los regímenes con alto contenido de aceite de oliva producen activación posprandial más intensa del factor VII de coagulación sanguínea que las dietas abundantes en ácidos grasos saturados.

Kelly y col.³⁰ evaluaron la evidencia de los efectos de las dietas con alta proporción de AGMI sobre los parámetros hemostáticos del ayuno y posprandiales, y describen datos de un estudio de intervención dietética controlada a largo plazo, recientemente finalizada. Los datos muestran que un régimen abundante en AGMI no presenta efectos adversos sobre las variables hemostáticas en el ayuno y que disminuye la activación posprandial del factor VII en respuesta a los alimentos con un contenido estándar de grasas. Dado que la observación también mostró significativa reducción de la activación de las plaquetas *ex vivo* en sujetos que consumían la dieta de alto contenido de AGMI, los autores concluyen que no hay motivos de preocupación respecto de las consecuencias adversas sobre la hemostasia de las dietas de alto contenido en AGMI.

Tabla 4. Niveles plasmáticos (pl) y de LDL de tocoferoles, colesterol y triglicéridos analizados al inicio (T0), luego de la dieta de ajuste (T1), de la dieta con aceite (ac.) de maíz (AM), de la dieta con mezcla de aceites (MA) (T2), del período de entrecruzamiento (T3) y 5 semanas después de la intervención (T4).²⁰

	T0	T1 Fase de ajuste	T2 grupo AM (ac. de maíz)	grupo MA (mezcla de ac.)	T3 grupo MA (mezcla de ac.)	grupo AM (ac. de maíz)	T4	p para diferencias entre grupos en T2 T3	
Colesterol pl (mmol/l)	4.3 ± 0.9	4.9 ± 0.9	4.3 ± 0.7	4.5 ± 0.7	4.6 ± 0.7	3.9 ± 0.8	4.4 ± 0.9	n.s.	p<0.01
Triglicéridos pl (mmol/l)	1.2 ± 0.4	1.1 ± 0.4	0.8 ± 0.3	1.1 ± 0.4	0.9 ± 0.4	0.8 ± 0.3	1.1 ± 0.4	p<0.05	n.s.
VLDL colesterol (mmol/l)	0.89 ± 0.13	0.83 ± 0.08	0.71 ± 0.08	0.86 ± 0.19	0.79 ± 0.12	0.77 ± 0.14	0.89 ± 0.13	p<0.01	n.s.
VLDL triglicéridos (mmol/l)	0.40 ± 0.12	0.35 ± 0.08	0.25 ± 0.09	0.35 ± 0.09	0.27 ± 0.06	0.31 ± 0.12	0.40 ± 0.12	p<0.01	n.s.
LDL colesterol (mmol/l)	3.66 ± 1.1	3.91 ± 0.87	3.06 ± 0.88	3.88 ± 0.74	3.25 ± 0.91	3.34 ± 1.01	3.71 ± 1.08	p<0.01	n.s.
HDL colesterol (mmol/l)	0.86 ± 0.20	0.89 ± 0.19	0.92 ± 0.13	0.94 ± 0.16	0.95 ± 0.13	0.98 ± 0.14	0.93 ± 0.15	n.s.	n.s.

Desde el punto de vista nutricional, las dietas deberían ser abundantes en aceites vegetales con alta proporción de AGMI o de AGPI, preferibles a las dietas de saturación elevada, las cuales aumentan el riesgo de ECV. En consecuencia, un régimen que incluya una mezcla de una variedad de aceites vegetales con altas proporciones de AGMI y AGPI parece ofrecer mayor calidad que las dietas basadas en un sólo aceite vegetal.

Pese a esto, también existen pruebas suficientes para recomendar fuentes alimenticias con alto contenido de compuestos bioactivos. Los aceites vegetales constituyen una de las fuentes más importantes de estos compuestos. Desde una perspectiva

práctica, este hecho se traduce en la recomendación de una dieta abundante en aceites vegetales o de semilla mezclados.

Recepción: 27/3/2003 - Aprobación: 29/5/2003

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2004



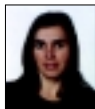
Más información en www.siicsalud.com:
bibliografía, resumen, abstract, full text y
patrocinio.

Uveítes auto-ímmunes e idiopáticas na infância

Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina,
São Paulo, São Paulo, Brasil



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.siicsalud.com



Maria Teresa Terreri, Columnista Experta de SIIC
Professora assistente da disciplina de alergia, imunologia clínica e reumatologia do departamento de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo, Brasil.

Abstract

Objective. 1) To evaluate the frequency of chronic anterior uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) and its association with the presence of antinuclear antibodies (AAN). and 2) to evaluate the frequency of auto-immune uveitis among the uveitis of unknown origin. **Patients and methods.** We studied retrospectively 76 JIA patients. All of them were submitted to slit-lamp examination of the anterior chamber at the diagnosis. AAN was performed at the disease onset. Besides this, 29 patients with idiopathic uveitis were evaluated in relation to the AAN positivity and follow-up. **Results.** Chronic anterior uveitis was detected in 9 children (11.8%). Among them, 7 (77.8%) had pauciarticular AIJ at disease onset and 2 girls with polyarticular. In this group the mean age at JIA onset was 4.6 years old and the mean age of uveitis onset was 6.5 years old. AAN was positive in 6/9 patients (67%) with uveitis. Five children had 2 or more flares of uveitis. Concerning the complications, 4 patients developed cataract (one with associated glaucoma), one posterior synechiae and one decreased visual acuity. The frequency of AAN was statistically higher in the patients with uveitis (67%) than in those without uveitis (12%) ($p < 0.05$). Of the 29 patients with idiopathic uveitis (9 with acute uveitis and 20 with chronic uveitis), four (13.8%) presented recurrences, all with AAN positivity. Among the 25 patients with idiopathic uveitis without recurrence, all but three were AAN negative. **Conclusion.** Although the incidence of uveitis in our study was lower than the literature, the frequency of uveitis was higher in the girls, in the pauciarticular group and in the AAN positive patients.

A artrite idiopática juvenil (AIJ) é a artropatia crônica mais freqüente na infância, caracterizada por inflamação das articulações e comprometimento de outros órgãos (como coração e olhos).

Dentre as manifestações extra-articulares mais freqüentes da AIJ encontra-se a uveíte anterior crônica não granulomatosa (ou iridociclite crônica), muitas vezes levando ao comprometimento da visão.¹ A iridociclite crônica consiste em um acúmulo de células inflamatórias na íris e no corpo ciliar com duração superior a 3 meses. A prevalência e a incidência anuais de uveíte crônica associada com AIJ são de 11 por 100000 e 1,5 por 100000, respectivamente.² Em nosso meio a AIJ é responsável por 1,5% a

5,2% das uveítes na infância.^{3,4} A uveíte ocorre com maior freqüência nas meninas com oligoartrite, menores de 6 anos de idade e com a presença do fator anti-núcleo (FAN).⁵ A uveíte é rara em crianças com AIJ de início sistêmico e aparece em uma freqüência de 6,5 a 20% e de 3,9 a 5% das AIJ pauci e poliarticulares, respectivamente.^{6,7} A uveíte anterior crônica é de evolução bilateral em 65% dos casos.⁸ Geralmente é assintomática, mas menos de 2% dos pacientes podem queixar-se de lacrimejamento, dor, fotofobia, cefaléia, hiperemia conjuntival ou diminuição da acuidade visual. Eventualmente pode haver reagudização da uveíte e não há uma relação direta entre a atividade da artrite e uveíte.⁹ A uveíte pode preceder o aparecimento da artrite ou, mais freqüentemente, aparecer nos primeiros 5 ou até 10 anos de doença.^{5,8} Estima-se que 25% dos pacientes com AIJ associada à uveíte anterior crônica evoluam com complicações sérias e irreversíveis como catarata, ceratopatia em faixa, sinéquia posterior, glaucoma, edema e degeneração cistóide de mácula.¹⁰ O nosso estudo teve como objetivos avaliar a freqüência de uveíte anterior crônica em pacientes com AIJ e sua associação com a presença do FAN e avaliar a freqüência de FAN e a evolução nas uveítes idiopáticas.

Casística e métodos

Casística

Foram avaliadas 76 crianças com diagnóstico de AIJ, classificadas segundo o Colégio Americano de Reumatologia¹¹ e 29 crianças com uveíte idiopática.

Métodos

O estudo consistiu na avaliação clínica e oftalmológica dos pacientes com diagnóstico confirmado de AIJ e determinação do FAN (imunofluorescência indireta) e fator reumatóide (FR) (prova do látex) no período inicial da doença. Paralelamente foram avaliados os pacientes com uveíte idiopática, quanto às características demográficas, à presença de FAN e sua evolução.

A avaliação oftalmológica consistiu de exame biomicroscópico para a análise da câmara anterior. Para os pacientes com FAN positivo, esta avaliação foi realizada a cada 3 meses e caso contrário a cada 6 meses.

Resultados

Das 76 crianças com diagnóstico confirmado de AIJ, 40 (52,6%) eram do sexo masculino e 38 (50%) caucasóides. A média de

Tabela 1. Pacientes com AIJ de acordo com a presença ou não de uveíte.

	Pauciarticular	Poliarticular	Sistêmico	Total
Com uveíte	7	2	-	9
Sem uveíte	28	29	10	67
Total	35	31	10	76

Tabela 2. Positividade do FAN de acordo com a presença ou não de uveíte.

	FAN positivo	FAN negativo	Total
Com uveíte	6	3	9
Sem uveíte	8	59	67

Teste estatístico de Fisher
p = 0,02

idade de início da AIJ foi de 4,9 anos (1 a 14 anos), e a média de idade na época do estudo de 12,4 anos (1 a 23 anos). De acordo com o tipo de início da AIJ, 35 (46%) crianças eram pauciarticular (18 meninas), 31 (40,8%) poliarticular (17 meninos) e 10 (14%) sistêmico (6 meninos).

A presença de uveíte anterior crônica foi detectada em 9 (11,8%) crianças com idade média de 7,0 anos. Destas, 7 (77,8%) eram do tipo de início pauciarticular (6 meninas do tipo I, 5 com FAN positivo, e um menino e uma menina do tipo I com FAN negativo), e duas meninas do tipo de início poliarticular (uma com FAN positivo e ambas com FR negativo). Neste grupo a média de idade de início da AIJ foi de 4,6 anos (1 a 12 anos), e a média de idade de início da uveíte foi de 6,5 anos (1 a 16 anos). Duas crianças apresentaram uveíte 5 e 13 anos após remissão da AIJ, uma apresentou uveíte previamente à artrite e as demais no primeiro ano de atividade da doença.

O FAN foi positivo em 6/9 pacientes (67%) com uveíte. Dentre os pacientes com AIJ e sem uveíte (67 crianças), 8 (12%) apresentaram FAN positivo (6 pauciarticular e 2 poliarticular) e 3 (4,5%) apresentaram FR positivo (2 do subtipo pauciarticular e 1 poliarticular) (Tabelas 1 e 2).

Quanto à evolução dos pacientes com uveíte, 4 crianças tiveram apenas um episódio de uveíte (duas meninas com tipo de início pauciarticular, uma menina poliarticular e um menino pauciarticular). Destas, uma menina com o tipo do início pauciarticular e FAN positivo apresentou sinéquias como complicação.

Quatro crianças do tipo pauciarticular e uma poliarticular apresentaram uma ou mais recorrências da uveíte (quatro sem atividade articular associada) e evoluíram com catarata, glaucoma e diminuição da acuidade visual, como complicações oftalmológicas tardias. Uma criança do tipo pauciarticular apresentou sinéquias posteriores no primeiro surto de uveíte. Dez dos 17 (58,8%) episódios de uveíte ocorreram sem atividade articular associada. A presença do FAN foi estatisticamente mais freqüente na população de pacientes com AIJ associada com uveíte (67%) do que naqueles (12%) sem uveíte (p<0,05).

Os 29 pacientes com uveíte idiopática foram avaliados por um período médio de 72 meses. Nove apresentaram uveíte aguda e 20 uveíte crônica. Dezoito (62%) eram do sexo masculino, com média de idade de apresentação de 9,6 anos. Dos 29, 7 (24%) tiveram FAN positivo. Quatro (13,8%) apresentaram recorrência do quadro ocular, todos com FAN positivo.

Dos 25 pacientes com uveíte idiopática sem recorrência, três apresentaram FAN positivo.

Discussão

A nossa incidência de uveíte anterior crônica (11,8%) foi menor que a encontrada na literatura. Cabral e col. encontraram uveíte em 20% das crianças com AIJ pauci e 5% poliarticular.⁷ Kotaniemi e col. detectaram uveíte em 104 de 426 crianças (24%) com AIJ.¹² Isto talvez se explique devido a características de nossa população ou a falha no encaminhamento de pacientes, que ficam sendo acompanhados por outros especialistas.

No presente estudo, 7 crianças com o tipo de início pauciarticular, 2 do tipo poliarticular e nenhuma do tipo sistêmico apresentaram uveíte, o que está de acordo com a literatura que descreve maior freqüência de uveíte na AIJ pauciarticular.^{6,7} A uveíte pode preceder o aparecimento da artrite ou, mais freqüentemente, aparecer nos primeiros 5 ou até 10 anos de doença, como ocorreu na maioria das nossas crianças.^{4,7} A atividade

inflamatória da artrite parece aumentar nos pacientes com uveíte.¹³ Os fatores de risco determinantes de uveíte nas crianças com AIJ estão relacionados ao sexo feminino, idade de início da artrite inferior a 6 anos, tipo de início pauciarticular, duração da artrite de 4 anos ou menos, positividade do FAN e presença do HLA-DQ5.^{7,8,13-15} No nosso estudo também encontramos os mesmos fatores de risco: a maioria das crianças com uveíte eram do sexo feminino, idade de início da artrite menor que 6 anos, de tipo de início pauciarticular e com tempo de duração da artrite menor que 1 ano.

Segundo Allemann e col., a positividade do FAN é 4 vezes mais freqüente nos pacientes com comprometimento oftalmológico do que nos controles com AIJ (5,8%).⁶ Outros estudos já demonstraram a importância do exame oftalmológico freqüente e detalhado em pacientes com FAN positivo, principalmente se pertencentes ao grupo pauciarticular. Neste subgrupo a presença de anticorpos antinucleares é alta (cerca de 80%) e associada à alta incidência de iridociclite crônica.³ A presença do FAN foi observada em 6 meninas com AIJ e uveíte anterior crônica (5 meninas do tipo pauciarticular), e teve maior freqüência estatística nos pacientes com uveíte do que sem uveíte (67% e 12% respectivamente). Este auto-anticorpo é considerado um preditor do comprometimento oftalmológico.

Dentre as crianças com comprometimento ocular, 100% apresentaram FR negativo, achado que está de acordo com o estudo de Galea e col.¹⁰ A positividade para FR parece associar-se a um menor risco de uveíte.¹⁶ Em relação às complicações da uveíte crônica, 6/9 meninas (67%) apresentaram complicações oftalmológicas e 5 tiveram recorrências da uveíte.

Em 1989, Kanski descreveu 277 pacientes com artrite crônica juvenil e iridociclite; destes, 42% desenvolveram catarata e 17% glaucoma.¹⁶ Edelsten e col. observaram uma ou mais complicações em 34/163 pacientes (21%) e o fator preditivo mais importante para a pior evolução foi a doença mais grave na apresentação inicial da doença ocular.¹⁷ Fatores como persistência da inflamação, uveíte precedendo o aparecimento da artrite, atraso no encaminhamento ao especialista, também são relatados como preditores de mau prognóstico.¹⁸ Em nosso estudo a mais alta freqüência de complicações pode ser explicada por diagnóstico tardio ou problemas de aderência ao tratamento e talvez por características da nossa população.

A importância da avaliação periódica com biomicroscopia em pacientes com AIJ se deve ao fato do comprometimento oftalmológico ser geralmente assintomático, sendo a uveíte detectada na maior parte das vezes na avaliação oftalmológica de rotina.¹⁹ Esta deve ser feita a intervalos trimestrais para aqueles com FAN positivo e semestrais para aqueles com FAN negativo, por um período de 7 a 10 anos, mesmo quando o quadro inflamatório articular está em remissão.⁵ O diagnóstico e tratamento precoces diminuem o aparecimento de seqüelas.^{15,20} A uveíte foi assintomática em todos os nossos casos. Kotaniemi e col. também encontraram 95% de uveíte assintomática na série de 104 pacientes.¹² Em relação às uveítes de causa a esclarecer, temos de incluir no diagnóstico diferencial causas infecciosas como tuberculose, hanseníase, toxoplasmose, toxocariase, sífilis, que de uma maneira geral se apresentam como uveítes posteriores; e outras causas inflamatórias como doença de Behçet, doença inflamatória intestinal, sarcoidose e espondiloartropatias. Uma parte considerável das uveítes ficam sem diagnóstico e são por isso chamadas de uveítes idiopáticas, como ocorreu em 29 pacientes de nossa casuística. A presença de FAN positivo nestes pacientes, parece estar associada a recorrências, como observado por nós e por outros autores.²¹ Concluímos que apesar do pequeno número de casos de uveíte anterior crônica encontrados (12%), a freqüência foi maior no sexo feminino e na AIJ tipo pauciarticular com presença do FAN na maioria dos casos.

Recepción: 28/11/2003 - Aprobación: 5/12/2003

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2004



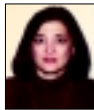
Más información en www.siicsalud.com:
bibliografía, resumen, abstract, full text y patrocinio.

Los virus herpes humanos 4 (virus de Epstein-Barr) y 6 (HHV-6) en las enfermedades de Hodgkin y de Kikuchi, y su relación con proliferación y apoptosis

Hospital General de México, O. D. Banco de Sangre. Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), México DF, México.



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.siicsalud.com



Julieta Rojo, Columnista Experta de SIIC
Subjefe del Banco de Sangre. Profesora de Epidemiología Clínica de la Facultad de Medicina. Departamento de Salud Pública. Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), México DF, México.

Abstract

Background: Epstein-Barr virus/EBV and HHV-6 are frequently found in Hodgkin's disease (HD) and –to a certain extent– in Kikuchi-Fujimoto's disease (KFD). Both viruses are apparently related to proliferative and/or apoptotic processes as represented by HD or KFD respectively. **Objective:** To correlate frequency and location of antigen and DNA expression of both viruses in HD or KFD tissue sections in relation to markers for cell proliferation and apoptosis. **Design:** Archival lymph node biopsies from 84 patients from the Hospital General de Mexico and 26 from the Clinic of the University of Cologne, Germany with HD and 14 with KFD were investigated immunohistologically for viral antigen expression (EBV LMP-1: HHV-6 gp110/60), Ki67/PCNA marker for proliferation (MIB1)/p53 and WAF1 for apoptosis. Viral ADN was shown by in situ hybridization. Apoptosis was determined by ISEL and TUNEL techniques. **Results:** HD is frequently infected by both EBV and HHV-6 while KFD tends to be infected only by HHV-6. EBV and HD is present in HD cells and Reed-Sternberg cells, HHV-6 preferentially in lymphocytes and in histiocytes in both HD and in KFD. Proliferation marker is found in both diseases. Apoptosis is demonstrated preferentially in KFD and to a lesser extent also in HD. **Conclusion:** Although EBV and HHV-6 may not be openly oncogenic in HD and KFD, they may well influence the course of the disease. Dual infection in HD appears to support proliferative processes, i.e. a predominance of EBV effects. Single infection with HHV-6 in KFD instead appears to favor an apoptotic course. These effects are –according to the literature– possibly cytokine-mediated.

Introducción

La linfadenitis necrotizante de Kikuchi-Fujimoto (EKF) y la enfermedad de Hodgkin (EH) muestran ciertas similitudes en sus patrones histológicos que ocasionalmente pueden dificultar el diagnóstico diferencial entre ellas^{1,2} (Figuras 1 y 2).

Sin embargo, el curso final de la EH es proliferativo, mientras que el de la EKF es apoptótico y de recuperación espontánea.^{3,4} Ambas enfermedades muestran una relación aparente de infección con los virus herpes linfotrópicos de Epstein-Barr (VEB) y HHV-6; sin embargo, su evidencia patogenética todavía está por confirmarse.^{5,6}

Los virus herpes linfotrópicos infectan e interfieren con el funcionamiento de las células del sistema inmunitario, por lo que es posible que tanto el VEB como el HHV-6 influyan en la EH y la EKF.⁷ Esta suposición está apoyada por estudios preliminares de apoptosis y de proliferación celular relacionados con infección por virus herpes llevados a cabo *in vitro* e *in vivo*.^{8,9} El VEB se encuentra asociado a un número importante de neoplasias linfoides, como el linfoma de Burkitt endémico, enfermedades linfoproliferativas de pacientes inmunocomprometidos, linfomas T-periféricos, linfomas T-NK (de células linfoides asesinas), linfomas nasales y linfoma de Hodgkin (LH).^{10,11}

La presencia del VEB es variable y depende no sólo del tipo histológico sino que también influyen otros factores epidemiológicos y específicos del tumor, pues en linfomas T-extragonales hay una marcada variación en la presencia de VEB en relación con el sitio anatómico, como en los linfomas T-NK nasales, que son universalmente VEB positivos.^{12,13}

La asociación entre linfoma de Hodgkin y VEB es muy frecuente en Latinoamérica, incluido México, y rara en países industrializados o de raza blanca.¹⁴⁻¹⁷

El virus herpes humano 6 (HHV-6) es un virus T-linfotrópico con ADN de doble hélice, con tropismo primario para linfocitos T CD4+ y con menor afinidad para linfocitos T CD8+. Este virus es endémico en la población humana en diferentes áreas geográficas. Se lo clasifica en dos subgrupos (A y B), sobre la base del patrón restrictivo específico de endonucleasa, reactividad con antisuero específico y tropismo celular. La variante B se identificó como la más común y se la relaciona con el exantema súbito;¹⁸ algunos autores han sugerido que puede desempeñar un papel importante en el desarrollo de neoplasias linfoides asociadas o no con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, linfomas T tipo linfadenopatía angioinmunoblástica y enfermedades no neoplásicas tales como linfadenitis de Kikuchi (linfadenitis necrosante) y enfermedad de Rosai-Dorfman (hiperplasia sinusal con linfadenopatía masiva).¹⁹

En México hay pocos estudios sobre la presencia de estos virus herpes humanos y el linfoma de Hodgkin, donde se ha encontrado una asociación con el VEB que va del 67% al 80%.^{14,15,20} En las tres series publicadas por diferentes instituciones de Ciudad de México^{14,15,20} no se menciona la asociación con el HHV-6.

El objetivo de este trabajo es dar a conocer la presencia de estos virus herpes humanos en pacientes con enfermedad de Hodgkin y enfermedad de Kikuchi Fujimoto en relación con marcadores de proliferación celular y de apoptosis.

Material y métodos

Los estudios serológicos de inmunofluorescencia indirecta (IFA) para VEB y HHV-6, de acuerdo con métodos previamente descritos,^{21,22} se realizaron solamente en los pacientes de la Universidad de Colonia, Alemania. De igual manera, las PCR para ADN viral se realizaron previamente sólo en los casos de Colonia.²³

De los archivos de la Unidad de Patología del Hospital General de México, OD, y de la Facultad de Medicina de la UNAM se seleccionaron 84 biopsias con diagnóstico de linfoma de Hodgkin, en cualquiera de sus variedades histológicas. Se seleccionaron de igual manera los 26 casos de Alemania, para un total de 110 casos con EH. En cuanto a los 14 casos con EKF, 11 fueron proporcionados por el Prof. Kikuchi (Departamento de Patología, Universidad de Fukuoka, Japón) y 3 se obtuvieron del Laboratorio de Inmunopatología de la Clínica de la Universidad de Colonia, Alemania.

El tejido fue fijado en formaldehído al 10% e incluido en parafina, los cortes histológicos se tiñeron con hematoxilina-eosina y se clasificaron histológicamente según la nueva versión de la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicada en 2001. Se

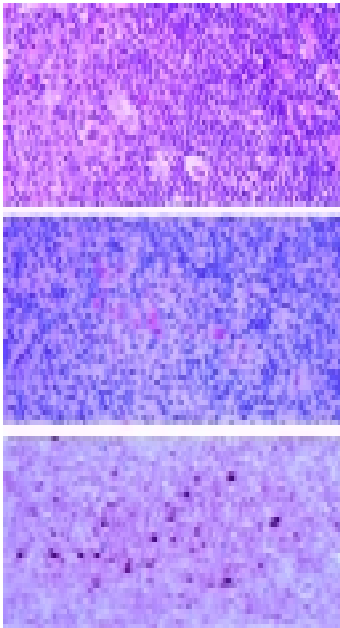


Figura 1. Enfermedad de Hodgkin

Arriba: corte histológico de biopsia de ganglio con hematoxilina-eosina (250x), tipo nodular esclerosante, que muestra células lacunares de Hodgkin y de Reed-Sternberg.
 Centro: inmunohistología para HHV-6 en EH (APAAP, 250x).
 Abajo: hibridación *in situ* para ADN de HHV-6 (NBT/BCIP, 250x).

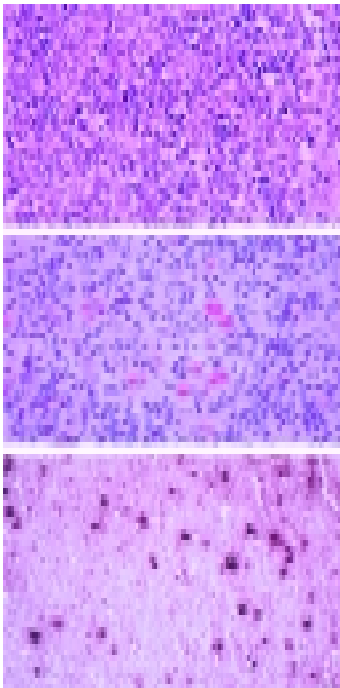


Figura 2. Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto

Arriba: corte histológico de linfadenitis de KF temprana, se observan grupos de linfocitos apoptóticos y una población difusa de histiocitos. Tinción con hematoxilina-eosina (250x).
 Centro: inmunohistología para HHV-6 en EKF (APAAP, 250x).
 Abajo: hibridación *in situ* para ADN de HHV-6 en EKF (NBT/BCIP, 250x).

Tabla 1. Grupo de México.

Clasificación OMS Linfoma Hodgkin	Nº casos/%	LMP (VEB)	HHV-6
Celularidad mixta	44/46	31 (70.4%)	7 (15.9%)
Esclerosis nodular	30/39	19 (63.0%)	5 (16.6%)
Disminución linfoide	5/7.5	3 (60.0%)	1 (20.0%)
Rico en linfocitos	5/7.5	1 (20.0%)	1 (20.0%)
Total	84/100	54 (64.2%)	14 (16.6%)

67 hombres, 19 mujeres.
 Edad: 8-90 años, promedio: 24.9 años

Tabla 2. Resumen de datos de infección viral, proliferación y apoptosis.

Enfermedad	VEB Ag	ADN	HHV-6 Ag	ADN	Ki67	p53	WAF1	TUNEL	ISEL
HODGKIN	82.5%	85%	68.9%	71.4%	100%	72.8%	98.7%	38.9%	59.7%
KIKUCHI-FUJIMOTO	0%	7.1%*	85.7%	85.7%	100%	71.4%	92.8%	92.8%	100%

% se refiere a los casos positivos; *un caso con doble infección HHV-6 y VEB; Ag se refiere a la expresión antigénica; ADN se refiere a la positividad por hibridación *in situ*.

efectuaron además estudios de inmunohistoquímica y de biología molecular en el Instituto de Inmunopatología de la Universidad de Colonia, Alemania. En dicho laboratorio se realizó la técnica de inmunoperoxidasa APAAP (fosfatasa alcalina-antifosfatasa alcalina) y la técnica ABC (avidina-biotina-peroxidasa) para determinar la expresión antigénica de los siguientes anticuerpos monoclonales: CD30 (Ki-1 1:20 DAKO), VEB-LMP1 (1:30 DAKO), Ki67 (MIB1 1:50 DIANOVA), p53 (1:30 DAKO), p21 (WAF1 1:20 NOVOCASTRA), oncoproteína Bcl2 (DAKO 1:10), HHV-6 gp 110/60 (HAR-2 1:200) (antisueros proporcionados por el Dr. Luka, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Norfolk, EE.UU.); se efectuó además hibridación *in situ* (ADN-sonda) (ADN-blanco) (Dianova) y para VEB-ADN (ENZO). Para la determinación de ADN-HHV-6 la pZVH14 fue proporcionada por el Dr. Salahuddin. Además se realizaron tinciones dobles en los casos alemanes para la demostración simultánea de proliferación (PCNA) y de antígenos virales combinando las técnicas de PAP y APAAP. La apoptosis se demostró además utilizando tanto la reacción "*in situ end labeling*" (ISEL), así como "*TDT mediada por dUTP nick end labeling*" (TUNEL). Los datos que se incluyeron para el estudio fueron sólo edad y sexo de cada uno de los pacientes.

Resultados

De los 84 casos de México, 67 (79.7%) fueron pacientes de sexo masculino y 19 (22.6%) de sexo femenino. La edad varió de los 8 a los 90 años, con un promedio de 24 años. El subtipo histológico más frecuente fue el de celularidad mixta con 44 casos (46%), de los cuales 31 (70.4%) estuvieron asociados a VEB y 7 (15.9%) a HHV-6. Del grupo total de casos, 64.2% tuvieron asociación con VEB y 16.6% con HHV-6 (Tabla 1).

Treinta casos correspondieron al subtipo de esclerosis nodular, representando el 39%, en 19 de éstos estuvo presente el VEB (63%) y la asociación con HHV-6 fue en 5 (16.6%). Entre los subtipos menos frecuentes se encontraron cinco casos –dos de ellos ricos en linfocitos–, uno de los cuales (20%) estuvo asociado a VEB (20%) y otro a HHV-6 (20%); de 5 casos del subtipo disminución linfoide, 3 se asociaron a VEB, 1 a HHV-6 y el restante no tuvo asociación viral. El VEB estuvo presente en el núcleo de las células de Hodgkin y en las células de Reed-Sternberg (RS) (Figura 3), ocasionalmente se lo observó en linfocitos e histiocitos.

El HHV-6 se encontró principalmente en linfocitos e histiocitos y rara vez en células de Reed-Sternberg (Figura 1). En sólo 10 casos (11.9%) ambos virus fueron identificados, 6 de ellos correspondieron al subtipo celularidad mixta y 4 al subtipo esclerosis nodular. El marcador de proliferación celular Ki 67 se encontró raramente en linfocitos e histiocitos y muy frecuentemente en células de Hodgkin y de Reed-Sternberg en 78 casos (92.8%) (Figura 3).

El marcador de apoptosis (Bcl-2) y la proteína p53 se encontraron en 71 casos (84.5%), ocasionalmente en células de Hodgkin y de Reed-Sternberg y muy frecuentemente en linfocitos e histiocitos. En el grupo de los 26 casos alemanes, las edades variaron de 7 a 96 años con una media de 35.9 años, correspondiendo 3 (3.2%) a LH clásico celularidad mixta, 17 (18.7%) a esclerosis nodular, 1 (1.1%) a disminución linfoide y 5 (5.5%) al tipo rico en linfocitos. La infección viral serológica mediante IFA en los casos alemanes demostró títulos de anticuerpos anti-VEB indicativos de infección previa en todos los casos.

La IFA para HHV-6 fue positiva para IgG (rango 1:40-1:1280) en 24 de 26 casos (92.3%), encontrándose en 20 (77%) títulos mayores de 1:640 (IgM negativos); 24 casos (92.3%) fueron positivos a las PCR para ADN de HHV-6. Los resultados de la infección viral, proliferación celular y de apoptosis, considerando el grupo global, se resumen en la Tabla 2 y se complementan con las Figuras 1 y 3.

El grupo de casos de EKF consistió en 6 hombres y 8 mujeres con edades que variaron de 16 a 46 años. Los títulos de anticuerpos

anti-VEB demostraron infección previa en los 3 casos de la Universidad de Colonia mediante la prueba de IFA. Los títulos de IgG de HHV-6 variaron en estos casos de 1:160 a 1:1280. Los tres casos fueron positivos a la PCR para ADN de HHV-6. De los 14 casos de EKF, solamente en uno se encontraron histiocitos con LMP1-VEB, y 12 (85.7%) presentaron expresión antigénica de HHV-6 gp110/60. La hibridación *in situ* para VEB fue positiva en un caso y para HHV-6 en 12 de los 14 (85.7%) (Figura 2). El caso que presentó ADN de VEB fue también positivo para HHV-6. El ADN se encontró en células linfoides y con menor frecuencia en histiocitos. Todas las biopsias fueron positivas a Ki67 con expresión antigénica en linfocitos pero con predominio en histiocitos. El marcador de apoptosis WAF1 se expresó en 13 casos (93%). Algunos histiocitos y linfocitos reaccionaron positivamente con la prueba de ISEL en los 14 casos y con TUNEL en 13. En los casos de EKF se encontró el doble de células apoptóticas que en los casos de EH (Figura 4).

Discusión

Estudios epidemiológicos en diferentes partes del mundo han demostrado diferencias en los subtipos histológicos del linfoma de Hodgkin. En países en vías de desarrollo los subtipos celularidad mixta y disminución linfoide son más comunes que el subtipo esclerosis nodular, cuya variedad es más frecuente en países desarrollados.^{16,17,24}

En este estudio, con un total de 84 casos mexicanos, los subtipos más frecuentes son el LH clásico celularidad mixta 46% y esclerosis nodular 39%, con predominio en hombres y una edad media de 24 años. Zarate-Osorno y col. estudiaron 27 pacientes con LH y encontraron que el sexo femenino fue discretamente más afectado, con edad promedio de 29 años, y el subtipo histológico más frecuente fue el de esclerosis nodular: 48.1%, y el 25.9% correspondió al de celularidad mixta.¹⁵

Quintanilla y col., del Instituto Nacional de la Nutrición, estudiaron un total de 50 pacientes con LH, encontraron una edad bimodal con la primera incidencia a los 30 años y el segundo pico en la sexta década de la vida, con predominio del sexo masculino. Los subtipos histológicos correspondieron a celularidad mixta, 44%; esclerosis nodular, 40%, y el de disminución linfoide, 14%, hallazgo que llama la atención debido a la proporción de este último subtipo de LH, con respecto a los trabajos anteriores, lo cual probablemente tenga que ver con el nivel socioeconómico de los pacientes que acuden a las diferentes instituciones de Ciudad de México.¹⁴

Existen publicaciones en diferentes poblaciones geográficas y socioeconómicas mundiales^{14-17,25} con variaciones en la prevalencia de VEB asociado con LH.

En este estudio, como en los trabajos efectuados en otras instituciones de México, se observa alta prevalencia de VEB (64.2%) en la población que acude al Hospital General de México. La asociación con HHV-6 en los casos de México fue relativamente importante, pues se presentó en el 16.6% del total de los casos estudiados; ambos virus estuvieron presentes en 10 pacientes (11.9%). Los subtipos histológicos más afectados fueron: celularidad mixta y esclerosis nodular. En la actualidad no se habían realizado estudios en México sobre la presencia de ambos virus en linfoma de Hodgkin. En los casos en donde se detectó la presencia por inmunohistoquímica de la proteína de membrana latente (LMP) del VEB; ésta estuvo presente en el núcleo de las células de Hodgkin y de Reed-Sternberg y rara vez en linfocitos e histiocitos (Figura 3). En el estudio del Instituto Nacional de Cancerología,¹⁵ mediante hibridación *in situ*, se demostró alta prevalencia de las secuencias de VEB en los ganglios afectados (70%). Las secuencias fueron localizadas en el núcleo de las células de Reed-Sternberg y en las células de Hodgkin.

Quintanilla Martínez y col. encontraron un porcentaje similar o igual al trabajo citado previamente, en donde 35 de 50 pacientes (70%) fueron LMP1 positivos detectados por inmunohistoquímica.¹⁴

La literatura refiere que los subtipos histológicos que más evidencia de infección por VEB presentan son el de celularidad mixta y el de disminución linfoide, en una proporción de 81% y 86%, respectivamente, resultados que difieren de este estudio y del realizado en el Instituto Nacional de Cancerología, pues el

Figura 3. Enfermedad de Hodgkin

Arriba: inmunohistología para determinación de VEB con LMP1 en EH (APAAP, 250x).

Centro: reacción de TUNEL para células apoptóticas en EH (125x).

Abajo: inmunohistología con marcador Ki67 para proliferación celular en EH. Nótese la fuerte positividad en las células gigantes atípicas (APAAP, 250x).

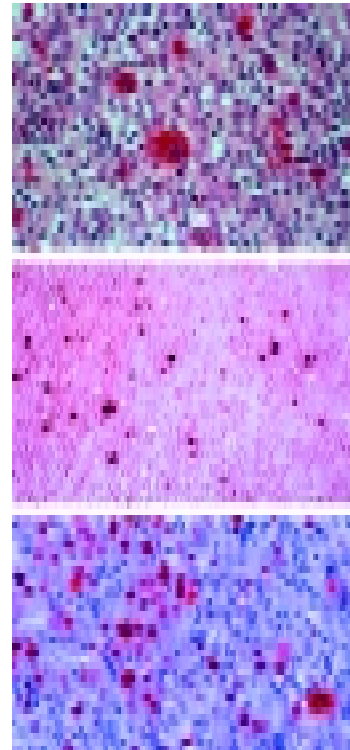
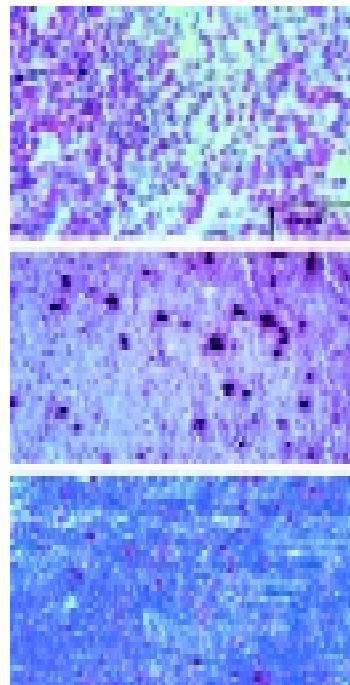


Figura 4. Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto

Arriba: inmunohistología para determinación de VEB con LMP1 en EKF. Se muestra el caso que presentó doble infección, LMP1 positivo e infección por HHV-6 (APAAP, 250x).

Centro: reacción de TUNEL para células apoptóticas en EKF (125x).

Abajo: inmunohistología con marcador Ki67 para proliferación celular en EKF. Nótese la fuerte reacción en los centros germinales con aisladas células positivas en el tejido linfoide difuso.



subtipo disminución linfoide en estas dos últimas instituciones no fue tan frecuente a pesar de que se efectuaron inmunorreacciones correspondientes para confirmar el diagnóstico de linfoma de Hodgkin y se descartó la posibilidad de linfoma anaplásico.¹⁵ Hay pocos estudios en la literatura que comparan el pronóstico entre casos de LH/VEB positivos y negativos.^{26,27} Al parecer, no hay diferencia significativa, sin embargo, algunos investigadores como Flavell y col. postulan que la positividad del VEB puede ser benéfica en relación con la supervivencia libre de recaídas, particularmente en pacientes de sexo masculino y en adultos jóvenes.²⁵ Esto sería aplicable a los casos de Alemania, ya que en los casos de México, debido a las características socioeconómicas y culturales, la mayor parte de los pacientes con cualquier tipo de linfoma acuden por primera vez a diagnóstico y tratamiento en estadios

clínicos avanzados, por lo que la ausencia o presencia de VEB o de HHV-6 tampoco tendría significado estadístico relevante.²⁸

El papel del VEB en la patogenia del linfoma de Hodgkin aún no ha sido aclarado,⁵ aunque algunos autores aseveran su participación como virus humano tumoral.^{29,30}

Un alto porcentaje de pacientes con linfoma de Hodgkin presentan elevados títulos de anticuerpos anti-VEB antes y durante el desarrollo de la enfermedad. Incluso los pacientes con mononucleosis infecciosa tienen altas probabilidades de desarrollar LH, probablemente como cofactor, particularmente en ciertos subtipos histológicos como LH clásico celularidad mixta y clásico esclerosis nodular. En México no existen datos sobre el porcentaje de individuos serológicamente positivos para VEB, mononucleosis infecciosa, o ambos, y LH. Dos de los estudios efectuados en México mencionan que los pacientes provienen de un medio socioeconómico bajo y esto probablemente correlaciona con la alta probabilidad de exposición al VEB en edad temprana. Este mecanismo en cierta manera es similar al postulado para los pacientes con VIH y LH.^{28,31}

El HHV-6 es considerado un virus oncogénico debido a que se encontraron fragmentos genómicos virales en líneas celulares transformadas de modelos humanos y animales *in vitro*.¹⁹ La primera oncoproteína específica del HHV-6, denominada ORF-1, fue identificada recientemente. Asimismo, se la aisló de la sangre periférica de pacientes con linfomas. Estudios serológicos y moleculares sugieren una asociación entre infección por HHV-6 y enfermedades linfoproliferativas. Dicho virus se ha encontrado en células de pacientes con LH.²⁰

En el material estudiado de México, se encontró HHV-6 en el 16.6% de los casos, principalmente en linfocitos e histiocitos, y muy rara vez en células de Reed-Sternberg (Figura 1). En otros estudios efectuados sobre la importancia de este virus en diferentes tipos de patología linfoide,³² como linfadenopatía reactiva, linfadenopatía angioinmunoblástica y enfermedad de Rosai-Dorfman, el HHV-6 se presenta en células plasmáticas, histiocitos, granulocitos y células dendrítico-foliculares.

Con respecto a la asociación de LH y HHV-6 se observó que existe una mayor frecuencia con títulos elevados de anticuerpos contra HHV-6 en pacientes con LH que en pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) o que en donantes de sangre. Existe además una correlación entre los títulos de anticuerpos anti-HHV-6 y el curso clínico y pronóstico de la enfermedad en los pacientes con LH. Finalmente, se observó elevada frecuencia de secuencias de HHV-6 detectada por PCR y por análisis *Southern blot* en LH con respecto a los casos de LNH.^{19,33}

Por otra parte, la infección por HHV-6 es latente y la célula infectada por el virus es el subtipo de la célula de RS, llamada momificada. Un hecho relevante es que el HHV-6 induce apoptosis en la célula infectada (células *T in vitro*). Si el efecto apoptótico del HHV-6 sobre las células de RS se confirma, el virus tendría un efecto protector de apoptosis³⁴ en el papel patogénico de dicha enfermedad. Lo cual probablemente indica que el virus no se encuentra directamente involucrado en la patogenia del LH. El marcador de proliferación celular Ki67 se encontró manifiestamente en ambas enfermedades (Figuras 3 y 4). Histiocitos y linfocitos proliferaban activamente en ambas enfermedades,³⁵ se observaron principalmente en células de Hodgkin y de RS y raramente en linfocitos e histiocitos en la mayoría de los casos de EH (> 90%). El fenómeno de apoptosis, así como la expresión de p53 se observó en más del 70% de los casos de EH, en linfocitos e histiocitos, y ocasionalmente en células de Hodgkin y de RS. Sin embargo, las técnicas de TUNEL e ISEL revelaron franco predominio de apoptosis en los casos de EKF (93% a 100%), al contrario de lo que sucede en EH con positividad del 39% al 60% (Figuras 3 y 4). Esta observación era esperada, ya que la EKF es una enfermedad apoptótica de inducción viral por excelencia.³⁶⁻³⁸ Las diferencias entre los rangos de positividad de TUNEL e ISEL se atribuyen a la menor especificidad de ISEL que mide también células necróticas.³⁹

El grado de infección por HHV-6 en EKF fue del 85.7% que coincide con datos de la literatura.⁵ En los casos de EKF en cambio, el VEB se encontró presente solamente en uno (7.1%) de 14 casos y éste mostraba doble infección con HHV-6, lo cual pudo apoyar la inclusión del VEB en las células.^{40,41}

De esta investigación se podría concluir que a pesar de que los VEB y HHV-6 están presentes en las enfermedades de Hodgkin y de Kikuchi-Fujimoto, no son abiertamente oncogénicos; sin embargo, parecen influir en el curso de la enfermedad a través de su efecto en las células linforreticulares. El VEB estimula el efecto de proliferación al intensificar la producción de varias citocinas, incluidas IL-1, IL-2, IL-4 e IL-6.⁴² El HHV-6 tiene un efecto similar, excepto por la IL-2 y la IL-6, que se encuentran en general reducidas,^{34,42,43} por lo que un cierto efecto protector de apoptosis está disminuido a través de IL-6 en infecciones por HHV-6.³⁴ Las células de Hodgkin y de RS compensan aparentemente la disminución de IL-6, al aumentar la expresión de moléculas receptoras de IL-6,^{44,45} reteniendo así su capacidad de proliferación. La infección por VEB de estas células bloquea en forma aparente la apoptosis mediada por p53 a través de LMP1.⁴⁶

En la doble infección viral en el caso de LH, el HHV-6 parece apoyar la infectividad del VEB y así el efecto proliferativo predominante de éste, probablemente mediado por citocinas.^{19,33,40,41}

La LMP del VEB es regulada por el HHV-6⁴⁷ y puede así suprimir la apoptosis inducida por el virus en la EH, que es tan prominente en la EKF sin infección por VEB.

Parece, por lo tanto, que la infección de tejido linfático por HHV-6 favorece el curso apoptótico de la enfermedad después de una proliferación celular inicial, como es el caso de la linfadenitis de KF.⁴⁸ Domínguez DC y col. hicieron una revisión reciente de 471 casos de EKF, de los cuales 32 fueron controlados serológicamente, encontrándose títulos elevados de anticuerpos anti-HHV-6 en el 100% de los casos; 142 casos con linfadenopatías, incluida linfadenitis histiocítica necrotizante, fueron positivos para HHV-6 mediante PCR y la hibridación *in situ* fue positiva en 41 casos. Su estudio concluye con la necesidad de realizar pruebas serológicas y moleculares de mayor consistencia para establecer la posible etiología del HHV-6 en casos de EKF.⁴⁹ Por otra parte, la infección por VEB, especialmente combinada con la del HHV-6, provoca proliferación sostenida que finalmente puede convertirse en maligna, como se observa en la EH. El concepto de "guerra civil linfocitaria" de De Vita se aclara un poco al considerar este tipo de infecciones virales linfotrópicas y sus efectos.⁵⁰

Recepción: 17/11/2003 - Aprobación: 5/1/2004

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2004

Bibliografía

1. Dorfman RF, Berry GJ: Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis: an analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis, *Semin Diagn Pathol* 1988; 5:329-45
2. Fischer R, Krueger GRF: Problems in classification and differential diagnosis of Hodgkin's disease. *Internist* 1981; 22:255-63
3. Kikuchi M: Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytes. *Acta Haematol Jpn* 1972; 35:379-80
4. Lukes RJ, Butler JJ: Pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1966; 26 1063-83
5. Jaffet RF: Viruses and Hodgkin's Lymphoma. *Ann Oncol* 2002; 13 Suppl 1:23-9
6. Kikuchi M, Sumiyoshi Y, Minamishima Y: Kikuchi's disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis). In: Ablashi DV, Krueger GRF, Salahuddin SZ. *Human Herpesvirus-6. Epidemiology molecular biology and clinical pathology*. Elsevier, Amsterdam, 1992
7. Krueger GRF, Ferrer Argote V. A unifying concept of viral immunopathogenesis of proliferative and a proliferative diseases. A working hypothesis. *In Vivo* 1994; 8:493-500
8. Kim E, Krueger E, Boehmer S, Klusmann JP, Krueger GRF. In vitro cytobiological effects of human herpesvirus 6 and 7: immunohistological monitoring of apoptosis. Differentiation and cell proliferation. *Anticancer Res* 1997; 17: 4623- 32



Más información en www.siicsalud.com: bibliografía, resumen, abstract, full text y patrocinio.