



ARTÍCULO ORIGINAL

Niveles de actividad enzimática de lactato deshidrogenasa en pacientes con cáncer bucal

Levels of enzymatic lactate dehydrogenase activity in patients suffering from oral cancer

Norma Laborí Puentes

Especialista de Primer Grado en Estomatología General Integral. Asistente. Máster en Salud Bucal Comunitaria. Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado". Pinar del Río. Cuba.
nlabori@princesa.pri.sld.cu

Recibido: 16 de noviembre de 2016

Aprobado: 1 de diciembre de 2016

RESUMEN

Introducción: en los últimos años la prevalencia de cáncer bucal ha aumentado, esto hace necesario buscar pruebas que establezcan de manera precoz el riesgo de padecer esta enfermedad. Existen diferentes biomarcadores celulares y tisulares que desde una perspectiva molecular proporcionan información adicional a la

obtenida en el examen clínico.

Objetivo: determinar los niveles de actividad enzimática de lactato deshidrogenasa en pacientes con cáncer bucal, Pinar del Río 2015-2016.

Método: se realizó un estudio observacional, descriptivo y de corte transversales una muestra de 60 pacientes que asistieron por primera vez a la consulta de cáncer de cabeza y cuello del Hospital Oncológico "III Congreso" de Pinar del Río, desde septiembre del 2015 a junio del 2016, a los que se les aplicó un formulario donde se recogieron los datos del interrogatorio e historias clínicas y les fueron determinados los niveles de actividad enzimática de lactato deshidrogenasa.

Resultados: el 82% de los pacientes pertenecía al sexo masculino, siendo el grupo de 60 años y más, el de mayor representativo con el 70%, el carcinoma grado I para un 50% y en estadio IV para un 53% fue el más frecuente, un 55% tuvieron niveles elevados de lactato deshidrogenasa.

Conclusiones: los pacientes masculinos de 60 años y más fueron los más afectados por el cáncer bucal. Los carcinomas grado 1 y estadio IV de la lesión resultaron los más frecuentes. Existió una relación estrecha entre el grado y estadio del carcinoma y los niveles elevados de lactato deshidrogenasa en los pacientes estudiados.

DeCS: CÁNCER DE BOCA;
BIOMARCADORES

ABSTRACT

Introduction: in recent years the prevalence of oral cancer has increased, making it necessary to look for tests to

establish the early risks of suffering from this disease. There are different cellular and tissue biomarkers that from a molecular perspective provide additional information apart from the clinical examination.

Objective: to determine the levels of enzymatic activity of lactate dehydrogenase [LDH] in patients with oral cancer, Pinar del Río 2015-2016.

Method: an observational, descriptive and cross-sectional study was carried out in a sample of 60 patients who attended for first time at the consultation of head and neck cancer, III Congreso Cancer Hospital in Pinar del Río, from September 2015 to June 2016. A survey was applied and the data were collected from the clinical histories, determining the levels of enzymatic lactate dehydrogenase activity.

Results: 82% of patients were male; the age bracket was 60 years and older, the most representative group (70%); degree-I carcinoma (50%); stage-IV carcinoma (53%) was the most frequent found; 55% showed elevated levels of lactate dehydrogenase.

Conclusions: male patients 60 years and older were the most affected by oral cancer. Degree I and stage IV carcinomas resulted in the most frequent lesions. There was a close relationship between the degree and stage of carcinomas and the elevated levels of lactate dehydrogenase in patients included on the study.

DeCS: MOUTH CANCER; BIOMARKERS

INTRODUCCIÓN

El cáncer bucal es una enfermedad en donde las células de la cavidad bucal se dividen sin control y pueden invadir otros tejidos; este se desarrolla por múltiples factores: ambientales, inmunológicos, nutricionales, hábitos y estilos de vida. A nivel celular surge como consecuencia de trastornos genómicos generados por aberraciones cromosómicas, activación de oncogenes e inactivación de genes supresores tumorales, originando células con características proliferativas e invasivas.¹

Las consecuencias económicas y sanitarias lo convierten en un importante problema de salud y con el incremento del hábito de fumar y el envejecimiento gradual de la población, si no se toman medidas de control, existirá un incremento de su incidencia y mortalidad ^{2,3}.

En Cuba el cáncer bucal se encuentra entre los 10 primeros en incidencia de esta enfermedad, para los hombres representa el 4 % de todas las neoplasias malignas reportadas en este sexo, y según datos del Registro Nacional de Cáncer, ocupó en el año 2012 el décimo lugar como causa de muerte, con un total de 283 fallecidos, para el 4,92 %, alcanzando su mayor tasa en pacientes por encima de los 60 años de edad. Entre las localizaciones anatómicas que pueden ser afectadas por el cáncer desempeña un papel importante el de cavidad bucal, el cual produce un alto grado de deformidades, que pueden convertir al afectado en un ser marginado para la sociedad ^{4,5}.

En la provincia de Pinar del Río el promedio de edad de los pacientes afectados por cáncer bucal es de aproximadamente 63 años, con un predominio del sexo masculino ⁶.

El Programa Nacional de Atención Estomatológica Integral a la Población en Cuba, contiene el Programa de Detección de Cáncer Bucal (PDCB), que a su vez integra el Programa de Control de Cáncer. El Ministerio de Salud Pública cubano en 1986 dispuso con carácter oficial el PDCB, que tiene como objetivos la disminución de la morbilidad y mortalidad del cáncer bucal. Se estableció así, que al seguir la metodología de examen de la cavidad bucal, se examinen a todos los pacientes que acudan en la atención primaria a la consulta de Estomatología o en pesquisajes a la población en busca de alteraciones del complejo bucal ⁷.

Desde el punto de vista histopatológico aproximadamente el 90% de las lesiones se corresponden con el carcinoma de células escamosas fácilmente detectable cuando un paciente llega a la consulta con una lesión superficial, sin embargo, cuando se trata de lesiones profundas, no son detectadas hasta que llegan a alcanzar un gran tamaño, lo

cual suele estar relacionado con un avance en el estadio tumoral ⁸.

Las lesiones tumorales malignas suelen localizarse de forma más frecuente en la cara ventral y posterolateral de la lengua, seguido del suelo de boca. Epidemiológicamente, el tabaco y alcohol han mostrado ser los factores de riesgo más importantes en el desarrollo de esta enfermedad, actuando de forma sinérgica en aquellos pacientes con ambos hábitos de consumo ⁹.

La vida media de supervivencia de estos pacientes es de 5 años tras el diagnóstico que generalmente se realiza sobre lesiones de fase avanzada ¹⁰.

Esto hace necesario buscar pruebas que establezcan de manera precoz el riesgo de padecer esta enfermedad. Existen biomarcadores celulares y tisulares que desde el punto de vista molecular, proporcionan información adicional a la obtenida en el examen clínico y el estudio histopatológico ¹¹.

El lactato deshidrogenasa (LDH) es una enzima detectable en el citoplasma de casi todas las células del ser humano, que se convierte extracelular después de la muerte celular, por lo tanto su presencia extracelular está siempre relacionada con la necrosis celular y lesión tisular. Generalmente se encuentra aumentada en varias afecciones bucales como la enfermedad periodontal, procesos traumáticos y el cáncer bucal, en este último ha sido asociada a un pronóstico desfavorable y recurrencia de las lesiones, además se relaciona fundamentalmente con la "carga tumoral". Se ha considerado de valor pronóstico importante en pacientes con tumores para poner en marcha el estudio en busca de una probable recidiva ¹².

Durante la búsqueda de información sobre el objeto a estudiar, no se encontraron investigaciones relacionadas en Cuba ni en la provincia de Pinar del Río, por lo que se determinó realizar la misma en aras de conocer el comportamiento de este indicador que pudiera resultar en un hallazgo para el

seguimiento y pronóstico de pacientes con cáncer bucal.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y de corte transversal.

Universo: Constituido por 93 pacientes diagnosticados con cáncer de cabeza y cuello atendidos en el servicio oncológico de Maxilo-facial del Hospital Oncológico "III Congreso" de Pinar del Río en el período de septiembre del 2015 a junio del 2016.

Se incluyeron en el estudio pacientes de ambos sexos mayores de 15 años, que acudieron por primera vez a la consulta diagnosticados con cáncer bucal según las regiones anatómicas establecidas en el PDCB, que estuvieron de acuerdo con formar parte de la investigación.

Se excluyeron los pacientes que no estuvieron de acuerdo con formar parte de la investigación y los incapacitados mentalmente.

Muestra: Al aplicar el método de muestreo de conveniencia no probabilístico la muestra quedó constituida por 60 pacientes afectados por cáncer bucal.

A cada paciente se le confeccionó un formulario donde se registró la información necesaria para el desarrollo del estudio, la cual fue obtenida en el interrogatorio e historias clínicas.

La actividad de lactato deshidrogenasa (LDH) se determinó por medio de espectrofotometría. A través del HELFA Diagnósticos LDH-P para la determinación de lactato deshidrogenasa en suero por método cinético. Con un intervalo de referencia de 200 a 400 U/L a 37 °C.

Se tuvieron en cuenta los aspectos bioéticos con la aprobación previa del paciente, cumpliéndose de esta forma el principio de autonomía que se establece en el Código Internacional de Bioética para las investigaciones con humanos.

Para el análisis de los resultados se utilizaron métodos de estadística descriptiva para presentar los datos en tablas de distribución de frecuencia y gráficos.

RESULTADOS

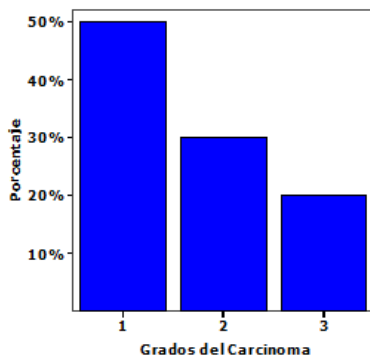
En el estudio predominó el sexo masculino entre los pacientes afectados con un 83,3% y el grupo poblacional de 60 y más años, representado en un 70 %, (Tabla 1).

Tabla 1 Distribución de pacientes con cáncer bucal según edad y sexo. Hospital Oncológico "III Congreso". Pinar del Río. 2015-2016.

Grupo de Edad	Masculino		Femenino		Total	
	No	%	No	%	No	%
35-59	12	20	6	10	18	30
60 y más	38	63,3	4	6,7	42	70
Total	50	83,3	10	16,7	60	100

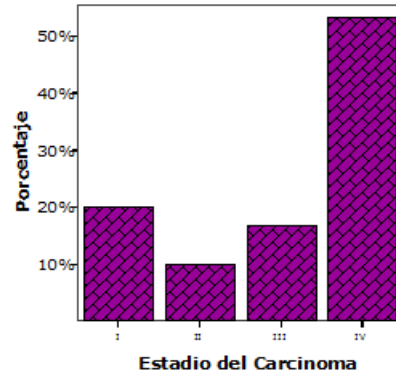
El carcinoma bien diferenciado (grado 1) fue el más frecuente, representando el 50% de la muestra, seguido del moderadamente diferenciado (grado 2) y el pobremente diferenciado (grado 3) con el 30% y 20% respectivamente.(Figura I)

Figura I Clasificación del Carcinoma Bucal según (Broders 1932).



La mayoría de los pacientes estudiados se clasificaron en el estadio IV representando el 53% de la muestra, seguido del estadio I con un 20%.(FiguraII)

Figura II Estadios del Carcinoma Bucal.



En un 55% de los pacientes, los niveles de actividad enzimática de lactato deshidrogenasa estuvieron elevados. (Tabla 2)

Tabla 2 Niveles de lactato deshidrogenasa en suero sanguíneo de los pacientes estudiados.

Niveles de LDH (U/L)	Frecuencia	Porcentaje
Normal (200-400)	27	45
Elevado (> 400)	33	55
Total	60	100

Existió un predominio de los niveles elevados de la actividad enzimática de lactato deshidrogenasa en los pacientes con grado 1 del carcinoma, representado por un 46,7%, seguido del grado 2 con un 8,3%. (Tabla 3)

Tabla 3 Niveles de lactato deshidrogenasa en suero sanguíneo de los pacientes estudiados y su relación con el grado de los carcinomas.

Niveles de LDH (U/L)	Grado del Carcinoma						Total	
	1		2		3			
	No	%	No	%	No	%	No	%
Normal (200-400)	2	3,3	13	21,7	12	20	27	45
Elevado (> 400)	28	46,7	5	8,3	0	0	33	55
Total	30	50	18	30	12	20	60	100

La mayoría de los pacientes cuyos niveles de actividad enzimática de lactato deshidrogenasa estuvieron elevados se encontraban dentro del estadio IV del carcinoma, representado por el 53,3% de la muestra. (Tabla 4)

Tabla 4 Niveles de lactato deshidrogenasa en suero sanguíneo de los pacientes estudiados y su relación con el estadio de los carcinomas.

Niveles de LDH (U/L)	Estadio del Carcinoma								Total	
	I		II		III		IV			
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
Normal (200-400)	12	20	6	10	9	15	0	0	27	45
Elevado (> 400)	0	0	0	0	1	1,7	32	53,3	33	55
Total	12	20	6	10	10	16,7	32	53,3	60	100

DISCUSIÓN

En esta investigación predominó el sexo masculino, siendo el grupo de edades de 60 y más años el más afectado, coincidiendo estos resultados con autores foráneos como Bórquez y Capdeville. En Cuba estos resultados coinciden con el Anuario Estadístico de Salud 2012, donde entre los hombres el cáncer oral es el quinto de mayor incidencia y en las mujeres se incluye entre los diez primeros. En cuanto a la edad se corresponde igualmente con Bórquez y Capdeville y con González Crespo en un estudio realizado en la provincia de Pinar del Río, existiendo predominio de los pacientes mayores de 60 años^{5, 6, 13}.

Esto ocurre debido a que el sexo masculino es el más expuesto a los factores de riesgo del cáncer bucal, tal y como demuestra González Ramos en su estudio. Por otra parte el efecto acumulativo de los factores de riesgo al decursar de los años hace que

sea más frecuente el cáncer bucal en pacientes con más de 60 años, tanto en Cuba como en el resto del mundo, avalándolo estudios como el de Royak.⁹

El carcinoma bien diferenciado (grado 1) fue el más frecuente, seguido del moderadamente diferenciado (grado 2) y el pobremente diferenciado (grado 3), secuencia que coincide con González Crespo en estudio realizado en el año 2005 en la provincia de Pinar del Río, demostrando que este indicador mantiene los mismos parámetros sobre la misma población. Miranda en un estudio realizado en la Habana de febrero de 1999 a julio de 2006 muestra resultados similares donde el grado 1 muestra el mayor porcentaje^{6, 10}.

En relación con el estadio de la lesión la mayoría de los pacientes estudiados se clasificaron en el estadio IV, seguido del I. Tales resultados coinciden con González Crespo a excepción de que para ellos fue el estadio II el más representado después del IV. Miranda muestra resultados diferentes, donde el estadio clínico I mostró el mayor porcentaje consecuente a un diagnóstico temprano de la enfermedad. El estadio I es donde hay mayor oportunidad de que los tratamientos resulten exitosos y su supervivencia sea elevada. La graduación histológica y estadio clínico de la enfermedad, según O'Sullivan, siempre han sido considerados factores predictivos de mucho valor, particularmente en los cánceres de cabeza y cuello.^{6, 10, 14}

Al realizar a los pacientes la determinación de los niveles de actividad enzimática de LDH en suero sanguíneo, se pudo constatar que estos estuvieron elevados en aquellos cuyo diagnóstico fue tardío, al predominar en los que presentaron estadio IV donde el tumor puede infiltrar hueso, lengua, piel, nervios o seno maxilar y extenderse al espacio masticatorio, la base de cráneo o la carótida interna, alcanzar un tamaño de esta 6 cm, con presencia de linfonódulo de hasta 6 cm y metástasis a distancia, igualmente predominó en los pacientes diagnosticados con carcinoma escamoso bien diferenciado (grado I) según la clasificación de Broders aún vigente, lo cual demuestra que los niveles elevados de la actividad de esta enzima pueden funcionar como un biomarcador para determinar el pronóstico,

probable recidiva y efectividad del tratamiento.

En el cáncer renal, los niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH) son considerados un factor de riesgo de enfermedad agresiva, lo que indica la progresión tumoral. Estudios recientes sugieren que los niveles elevados de LDH también puede indicar la activación de alteraciones genéticas claves que conducen a la proliferación del cáncer. Una de estas vías genéticas del cáncer se basa en una proteína llamada blanco mamífero de la rapamicina, o mTOR y los fármacos que son inhibidores de mTOR funcionan deteniendo el proceso ¹⁵.

De este modo podemos concluir: que continúan siendo los pacientes masculinos mayores de 60 años los más afectados por el cáncer bucal en la población de Pinar del Río, los carcinomas bien diferenciados (grado 1) y estadio IV de la lesión, resultaron los más frecuentes y finalmente que existió una relación estrecha entre el grado y estadio del carcinoma con los niveles elevados de actividad enzimática de lactato deshidrogenasa (LDH) en los pacientes estudiados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Madera Anaya M.V. Salivary analysis of oral cancer biomarkers. Av Odontoestomatol [revista en la Internet]. 2013 Dic [citado 2015 Dic 16]; 29(6): 293-302. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852013000600003&lng=es.
2. Colectivo de Autores. Programa de detección del cáncer bucal. (PDCB). [Internet]. La Habana: Editorial Ministerio de Salud Pública; Octubre 2001. [Citado 11 Mar 2016]; Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/doc/sitios/cirugia_maxilo/programa_de_deteccion_del_cancer_bucal.doc
3. Rodríguez N, Álvarez Blanco Y, Cárdenas Pérez E, Cruz Betancourt MC, Morales Pardo MI, Cepero Franco F. Caracterización de las remisiones del Programa de Detección Precoz del cáncer bucal al segundo nivel de atención en el área norte de Ciego de Ávila. MEDICIEGO [Internet]. 2012 [citado 2016 Mar 19]; 18(Supl.1): [Aprox. 26 p.]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol18_supl1_2012/pdf/T13.pdf
4. Portelles Massó AM. El cáncer oral como problema de salud. Correo Científico Médico [Internet]. 2012 [citado 2016 Mar 13]; 16(1): [Aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/81/21>
5. MINSAP. Anuario Estadístico de Salud 2012. [Internet]. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2013. [citado 2016 May 29]; [Aprox. 2 p.]. Disponible en: http://files.sld.cu/dne/files/2013/04/anuario_2012.pdf
6. González Crespo E. Comportamiento del cáncer bucal en la provincia Pinar del río. 2005. [tesis]. Pinar del Río: Universidad de Ciencias Médicas Ernesto Guevara. Filial Provincial de Estomatología; 2005.
7. Rodríguez R E, Santana Fernández K A, Fong González Y, Rey Ferrales Y, Jacas Gómez M J, Quevedo Peillón K. Evaluación del programa de detección precoz del cáncer bucal. AMC [Internet]. 2014 Dic [citado 2016 Ago 26]; 18(6): 642-655. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102502552014000600007&lng=es.
8. Gaitan-Cepeda LA, Peniche-Becerra AG, Quezada-Rivera D. Trends in frequency and prevalence of oral cancer and oral squamous cell carcinoma in Mexicans. A 20 years retrospective study. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2011; 16(1):e1-5.
9. González Ramos RM, Herrera López IB, Osorio Núñez M, Madrazo Ordaz D. Principales lesiones bucales y factores de riesgo presentes en población mayor de 60. Rev. Cubana Estomatología [Internet]. 2010

Mar [citado 2016 Mar 13]; 47(1): [Aprox. 18 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072010000100009&lng=es

10. Miranda Tarragó JD, Fernández Ramírez L, García Heredia GL, Rodríguez Pérez I, Trujillo Miranda E. Pacientes remitidos por el Programa de Detección de Cáncer Bucal. Facultad de Estomatología de La Habana. 1999-2006. Rev. Cubana Estomatol [Internet]. 2010 oct.-dic. [citado 2016 Mar 13]; 47(4): [Aprox. 8 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072010000400001

11. Rivera C. Opportunities for biomarkers with potential clinical use in the detection of oral cancer. Medwave 2015 Jul;15(6):e6182 doi: 10.5867/medwave.2015.06.6186

12. Duffy MJ, Sturgeon CM, Soletormos G, Barak V, Molina R, Hayes DF, et al. Validation of New Cancer Biomarkers: A Position Statement from the European Group on Tumor Markers. Clin Chem. 2015 Jun; 61(6):809-820. | PubMed |

13. Bórquez P, Capdeville F, Madrid A, Veloso M, Cárcamo M. Sobrevida global y por estadios de 137 pacientes con cáncer intraoral: Experiencia del Instituto Nacional del Cáncer. Rev. Chil Cir [Internet]. 2011 Ago [citado 2016 Mar 13]; 63(4): [Aprox. 8 p.]. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262011000400003&lng=es

14. O'Sullivan B, Shah J. New TNM staging criteria for head and neck tumors. Semin. Surg. Oncol. 21:30-42, 2003. © 2003 Wiley-Liss, Inc. Consultado 10 Mar 2016. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/su.10019/abstract>

15. <http://www.cubahora.cu/ciencia-y-tecnologia/cuba-el-reto-de-enfrentar-el-cancer>



Norma Laborí Puentes:

Especialista de Primer Grado en Estomatología General Integral. Asistente. Máster en Salud Bucal Comunitaria. Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado". Pinar del Río. Cuba. ***Si usted desea contactar con el autor de la investigación hágalo [aquí](#)***