

ARTÍCULO ORIGINAL

Aplicación del nitrógeno líquido en el tratamiento de pacientes con leucoplasia bucal

Application of liquid nitrogen in the treatment of patients with oral leukoplakia

MsC. Gladys Aída Estrada Pereira,^I MsC. Maricel Márquez Filiu^{II} y MsC. Eugenia González Heredia^{III} y Lic. Galina Hernández Álvarez^{III}

^I Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", Santiago de Cuba, Cuba.

^{II} Universidad de Ciencias Médicas, Facultad de Estomatología, Santiago de Cuba, Cuba.

^{III} Universidad de Ciencias Médicas, Facultad de Tecnología de la Salud, Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo y transversal de 200 pacientes con leucoplasia bucal, atendidos en la consulta estomatológica del Policlínico de Especialidades del Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres" de Santiago de Cuba, desde septiembre del 2007 hasta igual mes del 2012, a fin de evaluar los efectos terapéuticos del nitrógeno líquido en el tratamiento de esta afección. Este refrigerante se empleó en la remoción quirúrgica de la citada enfermedad y propició una óptima regeneración de los tejidos bucales afectados en el menor tiempo posible. Para ello se aplicaron intervenciones repetidas de enfriamientos súbitos, así como deshielos lentos y espontáneos, con excelentes resultados en los integrantes de la casuística. Esta sustancia criogénica fue efectiva en el epitelio mucoso por sus propiedades, tales como: anestésica, antimicrobiana, antiinfecciosa, cicatrizante e inmunológica y permitió una curación rápida, menos dolorosa, sin riesgo ni complicación e inocua a los tejidos bucales, lo cual impidió la formación de cicatrices residuales.

Palabras clave: nitrógeno líquido, remoción quirúrgica, método criotérmico, sustancia criogénica, atención secundaria de salud.

ABSTRACT

A descriptive and cross-sectional study was carried out in 200 patients with oral leukoplakia, attended in the stomatology department of the Polyclinic of Specialties in "Saturnino Lora Torres" Provincial Teaching Clinical Surgical Hospital of Santiago de Cuba, from September 2007 to the same month of 2012, in order to evaluate the therapeutic effects of liquid nitrogen in treating this condition. This coolant was used in the surgical removal of the lesion and contributed to a good regeneration of affected oral tissues in the shortest time possible. With this purpose repeated interventions of sudden cooling were applied, as well as slow and spontaneous thaws with excellent results in the members of the case material. This cryogenic substance was effective in

the mucosal epithelium by its anesthetic, antimicrobial, anti-infective, healing and immunologic properties, allowing a quick and less painful cure, without risk or complication, and safe for oral tissues, which prevented the occurrence of residual scars.

Key words: liquid nitrogen, surgical removal, cryothermal method, cryogenic substance, secondary health care.

INTRODUCCIÓN

En la cavidad bucal se producen diversas lesiones causadas por ataques constantes de sustancias o agentes físico, químico y biológico que actúan como carcinógenos, los cuales provocan cambios celulares con transformación neoplásica o sin ella.¹

La leucoplasia bucal es una lesión preneoplásica, susceptible de sufrir transformación maligna si no es tratada desde sus inicios. Se presenta como una mancha blanquecina o blanco grisácea, de superficie lisa o rugosa que se sitúa profundamente en las superficies epiteliales, con bordes bien limitados o poco precisos, ubicada en cualquier sitio de las membranas mucosas; aparece frecuentemente entre la sexta y séptima décadas de la vida. Es asintomática, aunque puede acompañarse de síntomas subjetivos (ardentía y sensación de sequedad de las mucosas); además, afecta a ambos sexos. La lesión bucal más característica es la homogénea o simple debido a la respuesta defensiva del epitelio frente a la agresión de agentes irritantes como el uso del tabaco, en cualquiera de sus formas. Su rasgo microscópico distintivo es la presencia de disqueratosis.¹⁻⁴ Para la remoción quirúrgica de esta afección se aplica nitrógeno líquido (sustancia criogénica).

Desde épocas muy remotas, investigadores de todo el orbe, estudiaron el origen, composición y forma de aplicar el frío (uso de bajas temperaturas) en beneficio de la medicina, lo cual se denominó criocirugía o crioterapia.⁵

Existen criobiologistas que se interesan por el estudio de los mecanismos complejos de la congelación, otros se ocupan de la conservación y preservación por el frío de células y tejidos; mientras que la medicina persigue la destrucción selectiva de células defectuosas, el mejoramiento de los trastornos clínicos y erradicación de tumores.⁵⁻⁷

La criocirugía recibe su mayor ímpetu con la producción de los gases líquidos, entre los más empleados en la actualidad figuran: dióxido de carbono (CO₂ que alcanza descensos de temperatura hasta -78 °C), óxido nitroso (N₂O con -89 °C) y nitrógeno líquido (N₂ L con -196 °C). La simple aplicación de hisopos saturados con nitrógeno líquido producirá una capa congelada, sin exceder la profundidad de 1,5 milímetros.^{5,6}

El refrigerante más usado en criocirugía y en las alteraciones de los tejidos bucales (lesiones premalignas y malignas) es el nitrógeno líquido que, debido a su versatilidad y gran poder de enfriamiento, es el principal constituyente del aire (78 %), insoluble, inodoro e incoloro, con un costo de producción de \$ 0,10/L.^{5,7-9}

Una temperatura súbita de -50 °C produce necrosis en todos los tejidos del organismo humano y en algunas variedades de neoplasias, así como destruye las células vivas tumorales.^{5,8,9}

De hecho, el enfriamiento por contacto sobre la mucosa bucal, sin penetrar en ella, propicia la destrucción de la superficie epitelial, por necrosis local de los tejidos *in situ*; los desvitaliza, licua y permite el desprendimiento de la parte necrosada, sin desorganizar los planos, por lo cual es mínima la diseminación de las células tumorales. Este fenómeno produce una regeneración del tejido normal que reemplaza las áreas destruidas.^{6,9,10}

La congelación es un fenómeno físico y por su propia naturaleza pone en movimiento una compleja cadena de reacciones bioquímicas y biofísicas dentro de la unidad biológica, la célula.^{4,5}

Asimismo, la criocirugía produce la muerte de las células por diferentes mecanismos, tales como: formación de cristales intracelulares y extracelulares (fenómeno que aumenta con la rapidez de la congelación), deshidratación y concentración tóxica de los electrolitos intracelulares (se incrementa con la lentitud del deshielo), lo cual favorece una técnica basada en la congelación súbita, seguida de una descongelación lenta y espontánea.^{6,10-13}

Los efectos adversos del frío sobre los microvasos estimulan el rápido desarrollo de isquemias y trombosis de pequeñas venas y arterias, así como el taponamiento de los vasos linfáticos por edema, lo que provoca la salida de un líquido seroso producto de la deshidratación celular, los electrolitos, las proteínas y demás componentes de la célula. Estos cambios vasculares incrementan el efecto destructivo local.⁶ En algunos tejidos se produce también una respuesta inmunológica específica contra los antígenos autólogos de los tejidos congelados (células malignas).^{6,9-13}

Cuando existen enfermedades malignas o premalignas debe realizarse correctamente el ciclo enfriamiento-calentamiento-enfriamiento, a fin de destruir la lesión en una sola sesión terapéutica.^{6,8, 9-13}

La criocirugía es un método terapéutico que permite tratar múltiples lesiones en un solo acto quirúrgico, sin necesidad de anestesia; por tanto, constituye una técnica, rápida, barata, sencilla y limpia que posibilita el tratamiento seguro de las lesiones en pacientes inmunodeprimidos o infectados por el VIH.^{8-10,12,13}

MÉTODOS

Se efectuó un estudio descriptivo y transversal de 200 pacientes con leucoplasia bucal, atendidos en la consulta estomatológica del Policlínico de Especialidades del Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres" de Santiago de Cuba, desde septiembre del 2007 hasta igual mes del 2012, a fin de evaluar los efectos terapéuticos del nitrógeno líquido en el tratamiento de esta afección.

Previo a la realización de la crioterapia se analizaron los resultados de los diagnósticos clínico e histopatológico, obtenidos del examen exhaustivo del complejo bucal y la biopsia al tejido lesionado. Las muestras de tejido se realizaron con un ponche de Martín de 5 milímetros y se depositaron en frascos de cristal, fijados en formalina al 10 %; se enviaron al departamento de Anatomía Patológica para ser procesadas por la técnica clásica de inclusión en parafina, previa tinción con hematoxilina-eosina. Luego se observaron las láminas con un microscopio de luz convencional, para conocer el grado de afectación de las células.

La información se obtuvo de una encuesta confeccionada al efecto, la cual incluía variables de interés, tales como: diagnóstico clínico, informe histopatológico, localización topográfica, tiempo de congelación y descongelación, síntomas y signos posquirúrgicos, así como evaluación clínica en la reparación y reepitelización de la mucosa bucal. Posteriormente se comenzó a tratar directamente la zona dañada con una sustancia refrigerante (nitrógeno líquido) de gran poder criotérmico (-196 °C). Se presionó sobre la mucosa enferma durante un tiempo de congelación aproximado entre 20 y 30 segundos después de iniciado el procedimiento crioquirúrgico, donde apareció un halo rojo o eritema en la periferia de la lesión, por lo cual se dejó de accionar el aplicador hasta que desapareció la bola de hielo, en un tiempo de 91-120 segundos, como evidencia de la descongelación (deshielo lento y espontáneo).

Esta técnica crioquirúrgica se realizó en una sesión terapéutica, durante la cual se aplicaron de 3-4 ciclos de enfriamiento-deshielo, con un margen de seguridad de 1-3 milímetros para garantizar la inclusión completa del tumor dentro del área a tratar y evitar su recidiva.

Terminado el proceder se les indicó a los pacientes no ingerir alimentos calientes, salados, ni picantes, para evitar el traumatismo de la mucosa bucal en el proceso de reparación y se les explicó que podían presentar un exudado rosado o blanco transparente.

RESULTADOS

La tabla 1 muestra la mucosa de carrillo (34,0 %) como el sitio de mayor prevalencia de la displasia epitelial, seguida de la zona retromolar (22,0 %). Con respecto a la magnitud, tuvo más incidencia la displasia leve (47,0 %).

Tabla 1. Vinculación entre la localización topográfica y la magnitud de la displasia epitelial en la leucoplasia bucal

Localización topográfica	Ausencia de displasia		Magnitud de la displasia epitelial						Total	
			Displasia leve		Displasia moderada		Displasia severa			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Mucosa de carrillo	22	11,0	29	14,5	14	7,0	3	1,5	68	34,0
Zona retromolar	14	7,0	21	10,5	8	4,0	1	0,5	44	22,0
Reborde alveolar	10	5,0	17	8,5	4	2,0	3	1,5	34	17,0
Comisura labial	8	4,0	13	6,5	2	1,0	2	1,0	25	12,5
Labio inferior	7	3,5	8	4,0	1	0,5			16	8,0
Labio superior	2	1,0	2	1,0					4	2,0
Paladar duro	3	1,5	4	2,0	1	0,5	1	0,5	9	4,5
Total	66	33,0	94	47,0	30	15,0	10	5,0	200	100,0

En cuanto a la relación entre el tiempo de congelación y la respuesta al tratamiento crioterapéutico (tabla 2), se evidenció que 97,5 % de los pacientes tratados se curaron sin dificultad, de ellos 148 recibieron un tiempo de congelación entre 20-30 segundos (98,0 %) y 33 entre 31-41 segundos (94,2 %).

Tabla 2. Relación entre el tiempo de congelación y la respuesta al tratamiento crioterapéutico

Tiempo de congelación (en segundos)	Respuesta al tratamiento crioquirúrgico							
	Igual		Mejorados		Curados		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
20-30			3	1,9	148	98,0	151	100,0
31-40			2	5,8	33	94,2	35	100,0
41-50					9	100,0	9	100,0
51-60					5	100,0	5	100,0
Total			5	2,5	195	97,5	200	100,0

Al analizar el tiempo de descongelación y la respuesta al tratamiento crioterapéutico (tabla 3) se halló que 97,5 % de los enfermos tratados con este proceder terapéutico se curaron satisfactoriamente; de ellos 114 tuvieron un tiempo de deshielo entre 91-120 segundos (97,4 %) y otros 5 afectados entre 121 y más segundos.

Tabla 3. Relación entre el tiempo de descongelación y la respuesta al tratamiento crioquirúrgico

Tiempo de descongelación (en segundos)	Respuesta al tratamiento crioquirúrgico							
	Igual		Mejorados		Curados		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
30-60					20	100,	20	100,0
61-90			2	6,7	28	93,3	30	100,0
91-120			3	2,6	114	97,4	117	100,0
121 y más					5	100,	33	100,0
Total			5	2,5	195	97,5	200	100,0

En la serie, 36,5 % de los pacientes refirieron dolor después de la crioterapia, lo cual se pudo asociar, en ocasiones, a otros síntomas (con 6 %, cifra no significativa); sin embargo, 46,0 % no presentaron ninguna manifestación clínica, situación que no dependió de la cantidad de ciclos realizados (tabla 4).

Tabla 4. Correspondencia entre la aparición de síntomas y signos posquirúrgicos y el número de aplicaciones en una sesión de tratamiento

Síntomas y signos posquirúrgicos	Número de aplicaciones en una sesión de tratamiento							
	1-2 aplicaciones		3 aplicaciones		4 aplicaciones		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Ninguno	22	55,0	62	46,6	8	29,6	92	46,0
Dolor	10	25,0	56	42,1	7	25,9	73	36,5
Ardor	3	7,5	4	3,0	3	11,1	10	5,0
Dolor más ardor	1	2,5	5	3,8	1	3,7	7	3,5
Necrosis			1	0,8	1	3,7	2	1,0
Dolor más necrosis			2	1,5	2	7,4	4	2,0
Dolor más ardor más necrosis	4	10,0	3	2,2	5	18,6	12	6,0
Total	40	100,0	133	100,0	27	100,0	200	100,0

Obsérvese que a los 3 días de tratamiento la mayoría de los pacientes (95,0 %) se encontraban en proceso de reparación. Asimismo, el mayor grado de reparación y reepitelización sucedió a los 14 días y finalizó con 84,0 %; por tanto, el período medio de resarcimiento de los tejidos bucales osciló entre 7-14 días, después de realizada la crioterapia (tabla 5).

Tabla 5. Resultados de la evaluación clínica en la reparación y reepitelización después del tratamiento criquirúrgico

Proceso de reparación y reepitelización	Días postratamiento									
	3 días		7 días		14 días		21 días		28 días	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Igual	10	5,0	4	2,0						
Mejorados	190	95,0	56	28,0	32	16,0	5	2,5		
Curados			140	70,0	168	84,0	195	97,5	200	100,0
Total	200	100,0	200	100,0	200	100,0	200	100,0	200	100,0

DISCUSIÓN

Según Estrada *et al.*¹ Napier *et al.*² y Martínez-Sahuquillo *et al.*⁴ el consumo de tabaco en cualquiera de sus formas constituye el principal factor causal para el inicio de las lesiones premalignas y/o malignas, debido a que provoca alteraciones epiteliales en cualquier sitio anatómico del complejo bucal, principalmente aquellos lugares sometidos directamente a la combustión de productos químicos irritantes, capaces de producir lesiones leucoplásicas en la mucosa bucal.

Este estudio demostró que desde el punto de vista microscópico la verdadera leucoplasia está relacionada con la existencia de disqueratosis (diferentes tipos y grados de hiperqueratosis), su gravedad puede variar por la presencia o ausencia de la displasia epitelial y la magnitud o graduación de la misma (ligera, moderada e intensa).^{1,2,4} Esta entidad es el rasgo histológico más importante en la evaluación de la leucoplasia, por su significación en la expectativa y peligro de malignización, razón por la cual se impone la realización de una biopsia y un informe histopatológico, pues junto a una leucoplasia bucal puede desarrollarse un proceso maligno (carcinoma *in situ* o un carcinoma invasivo); por tanto, ya no será una leucoplasia sino un carcinoma, lo cual coincide con lo encontrado por otros estudiosos del tema como Estrada *et al.*¹ Napier *et al.*² y Martínez-Sahuquillo *et al.*⁴

Los resultados confirman lo notificado por diversos autores^{7-10,12} que describen claramente los efectos adversos de las temperaturas criogénicas sobre las células, puesto que un enfriamiento rápido (20-30 segundos) forma cristales de hielos extracelulares e intracelulares. Si no se produce la congelación en breves segundos no es efectiva en los tejidos dañados porque un enfriamiento lento determinaría la congelación extracelular, pero no la intracelular, por lo que no se produciría la destrucción celular; por tanto, las alteraciones celulares que se originan como consecuencia de la congelación súbita son las siguientes: deshidratación de la célula, concentración anormal de electrólitos en el espacio intracelular, choque térmico y desnaturalización de los complejos lipoproteicos. Cuando se presentan todos estos estados su efecto es más letal y causan la muerte celular.

Algunos estudiosos del tema^{6,7,10,13} informaron que después de la aplicación de la criocirugía y durante su curación en los tejidos de la mucosa bucal no aparecen la

infección, hemorragia, dolor y olor; este trabajo se asemeja a los hallazgos encontrados por estos investigadores, con excepción del dolor.

Han *et al*,⁵ Navarrete *et al*,⁶ Ferrer⁹ y Estrada *et al*,^{7,10,13} constataron que para que la crionecrosis sea efectiva, la capa congelada debe extenderse al menos unos 3-5 milímetros de profundidad por debajo de la superficie mucosa y un enfriamiento de unos 2 o 3 milímetros por fuera de la lesión para tener la seguridad de que se destruyó tejido sano, así se evitará la recidiva tumoral. Esta regla debe cumplirse sobre todo cuando se tratan padecimientos malignos o premalignos.

Algunos investigadores,^{9,10,12,13} informaron que a las lesiones que se presuman malignas o premalignas debe practicársele una biopsia con su correspondiente estudio histopatológico antes de aplicar el tratamiento criquirúrgico.

Las bibliografías consultadas^{5,9,12,13} comprobaron que a los 2 o 3 días de aplicada la criocirugía aparece una necrosis superficial que cubre toda la zona de criolesión en la boca con una escara gris amarillenta o negrusca, donde se produce la reparación y reepitelización en lo profundo de la misma que se separa después de 10 días; entonces queda una superficie limpia en la herida y se plantea además, que el colágeno maduro encontrado en las cicatrices de criolesiones es mucho menor que el de las escisiones o electrofulguraciones. También se demostró que el período medio de cicatrización de los tejidos bucales oscila entre 7-14 días de aplicada la terapéutica y queda una zona lisa, sana, sin huellas de cicatrices, lo cual permite la regeneración del tejido normal que reemplaza las áreas destruidas, así como el restablecimiento de las funciones del organismo.

En virtud del análisis de los resultados obtenidos se concluye que con el uso de esta sustancia criogénica se logró un mínimo de efectos indeseables o secuelas terminales. El sitio de mayor ubicación fue la mucosa de carrillo, en tanto, la displasia epitelial leve tuvo mayor frecuencia. Asimismo, la curación de los tejidos bucales resultó más segura y eficaz cuando ocurrieron congelaciones rápidas y descongelaciones lentas. La mayoría de los pacientes tratados con esta técnica lograron la reparación y reepitelización tisular en el menor tiempo posible (7-14 días), razón por la cual se obtuvieron excelentes resultados en la respuesta terapéutica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Estrada Pereira GA, Márquez Filiú M, González Heredia E. Diagnóstico clinicohistopatológico de la leucoplasia bucal. MEDISAN. 2012[citado 8 May 2012];16(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192012000300002
2. Cerero Lapiedra R, Baladé Martínez D, Moreno López LA, Esparza Gómez G, Bagán JV. Leucoplasia verrugosa proliferativa: propuesta de criterios diagnósticos. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2010;15(5):276-82.
3. Napier SS, Speight PM. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. J Oral Pathol Med. 2008;37(1):1-10.
4. Martínez-Sahuquillo Márquez A, Gallardo Castillo I, Cobos Fuentes MJ, Caballero Aguilar J, Bullón Fernández P. La leucoplasia oral. Su implicación como lesión precancerosa. Av Odontoestomatol. 2008;24(1):33-44.

5. Han B, Bischof JC. Direct cell injury associated with eutectic crystallization during freezing. *Cryobiology*. 2004; 48(1):8-21.
6. Navarrete N, Nelson H. Crioterapia con nitrógeno líquido en el mucocele. *Rev Chil Dermatol*. 2007; 22(1):62-3.
7. Estrada Pereira GA, Zayas Simón OP, González Heredia E, González Alonso C, Castellano Sierra G. Tratamiento criquirúrgico de la verruga vulgar de la cara. *MEDISAN*. 2007[citado 8 May 2012]; 11(4). Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/san/vol11_4_07/san04407.pdf
8. Hafron J, Kaouk JH. Cryosurgical ablation of renal cell carcinoma. *Cancer Control*. 2007; 14(3):211-7.
9. Ferrer BJ. Criocirugía en lesiones por Virus de Papiloma Humano. *Dermatol Venez*. 2005; 43:12-4.
10. Estrada Pereira GA, Zayas Simón OP, González Heredia E, Acosta Román G, Márquez Filiú M. Aplicación del frío en el liquen plano bucal. *MEDISAN*. 2008[citado 8 May 2012]; 12(1). Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/san/vol12_1_08/san04108.htm
11. Moreno M, Cortéz F, Rodríguez S. Eficacia y seguridad de la criocirugía en el tratamiento de hemangiomas infantiles de "Alto Riesgo" en lactantes menores tras sedación con hidrato de cloral 10 % solución. *Dermatol Perú*. 2008; 18(3):284-94.
12. Alfonso-Trujillo I, Gutiérrez AR, Rodríguez MA, Collazo S, Toledo MC, Pernas A. Criocirugía en el tratamiento del condiloma acuminado. *Dermatol Perú*. 2009; 19(2):122-8.
13. Estrada Pereira GA, Zayas Simón OP, González Heredia E, Acosta Román G, Márquez Filiú M. Tratamiento del épulis bucal fisurado con criocirugía. *MEDISAN*. 2008 [citado 20 Oct 2012]; 12(4). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol12_4_08/san05408.pdf

Recibido: 26 de noviembre de 2012.

Aprobado: 20 de diciembre de 2012.

Gladys Aída Estrada Pereira. Hospital Provincial Docente Clinicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", avenida Libertadores s/n, entre calles 4ta y 6ta, reparto Sueño, Santiago de Cuba, Cuba.