

CARCINOGENESIS INDUCIDA POR LUZ ULTRAVIOLETA EN RATAS ALIMENTADAS CON TRES NIVELES DE LÍPIDOS DIETÉTICOS

Ultraviolet-light induced carcinogenesis in rats fed with three levels of dietary lipids

Jesús Camacho Bracho*
Oswaldo Vale Echeto*
Edgar Fernández Orozco*
Fabiola Rodríguez**

* Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad del Zulia
Apartado 15252, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela.

** Miembro Egresado del Centro de Investigación Estudiantil
de FCV-LUZ

RESUMEN

La morfología de neoplasias cutáneas inducidas por luz ultravioleta fueron demostradas en grupos de ratas sometidas a tres diferentes regímenes de lípidos dietéticos. Treinta y seis ratas se dividieron en dos lotes: Experimental y Control, de 18 ratas cada uno; cada lote a su vez en tres grupos de seis ratas cada uno. El lote experimental alimentado con dietas de 3%, 5% y 10% de grasa respectivamente, estuvo expuesto a luz ultravioleta durante treinta semanas, duplicándose el tiempo de exposición durante siete meses y medio. El lote control de 18 ratas, divididas de igual forma que el primero, alimentadas con dietas semejantes, no estuvo expuesto a luz ultravioleta. Se utilizó alimento granulado para ratas con 3% de grasa al cual se le adicionó aceite de maíz de uso doméstico para elaborar los regímenes dietéticos pre-establecidos. Los cambios macroscópicos observados (descamación, alopecia y ulceraciones costrosas) a nivel cervical, auricular y lumbar fueron de moderados a severos en ratas del lote experimental alimentadas con 5% y 10% de grasa y leves en ratas alimentadas con 3% de grasa. El lote control no presentó ningún tipo de lesión macroscópica. El estudio histopatológico de los animales expuestos mostró queratosis actínica tipo hipertrófica, atrófica y acantolítica; siendo severa en los animales alimentados con 10% de grasa. Se midió el grado de displasia epitelial en leve, moderada, severa y carcinoma *in situ*, observándose un efecto drástico en animales que consumían dietas con 10% de grasa. Estos resultados demuestran que el nivel de grasa en la dieta influye en la

respuesta carcinogénica inducida por la luz ultravioleta a nivel cutáneo.

Palabras clave: Carcinogénesis, luz ultravioleta, ratas, lípidos.

ABSTRACT

The morphology of skin neoplasias induced by ultraviolet-light (U.V-L) were showed in rats fed with three different levels of lipids in the diet. Thirty six rats were divided in two lots: experimental and control of eighteen rats each one, and each lot was divided in three groups of six rats. The experimental lot fed with diets containing 3%, 5% and 10% of lipid levels was exposed to U.V-L. during thirty weeks, increasing the time of exposure monthly during seven and a half months. The control lot of eighteen rats each group, was fed with similar diets and not exposed to U.V-L. The feed used was commercial pelleted with 3% of lipid level, added with domestic corn oil to make up the experimental diets. The gross changes observed (desquamation, alopecia and skin ulcerations) on the ear, cervical and lumbar areas were from moderated to severe in experimental rats fed 5% and 10% of lipid dietary levels and of light degree in experimental rats fed 3% of lipid dietary level. The control lot did not show gross lesions in none of the groups. The histopathological study revealed: actinic keratosis (hypertrophic, atrophic and acantholytic), being severe in the 10% lipid fed group. The epithelial displasia degree was classified as light, moderate, severe and carcinoma *in situ*. The most severe effect was seen in animals fed with 10% dietary lipid. These results show that the level of lipid in the diet may influence the carcinogenic response induced by U.V-L. on skin tissue.

Key words: Carcinogenesis, ultraviolet-light, rats, lipids.

INTRODUCCIÓN

La radiación ultravioleta (U.V.) es la porción de onda más corta del espectro electromagnético adyacente a la región violeta de luz visible. Los efectos de la radiación U.V. sobre las células comprenden: inactivación enzimática, inhibición de la mitosis, mutagénesis, muerte celular y cáncer [33,36,42].

El efecto depende de la intensidad de la exposición y de la cantidad de melanina cutánea, que constituye la capa protectora absorbente de luz. Es por ello que las personas de tez blanca que se broncean con el sol y a la vez usan lociones bronceadoras a base de aceites naturales de origen vegetal, son las que tienen una mayor incidencia de melanomas y carcinomas epidermoides [1,9,42].

En animales de laboratorio, la exposición prolongada a los rayos del sol produce neoplasias epiteliales, especialmente en la oreja de la rata; ratones expuestos a una lámpara de arco de mercurio pueden presentar tumores del tejido conectivo, quizás debido a que el espesor del epitelio de estos animales permite el paso de los rayos ultravioletas hasta las capas más profundas [30].

La carcinogénesis inducida por radiación U.V. se atribuye a la formación de dímeros de purina y de pirimidina en el ADN. Estos rayos activan al mismo tiempo a las células "T" supresoras, inhibiendo así la inmunidad celular, lo que facilita el desarrollo de neoplasias cutáneas muy antigénicas. Esto significa que las mutaciones inducidas por la radiación U.V. actúan aparentemente como mecanismos iniciadores y las alteraciones inmunológicas como potenciadores o provocadores [9,30,36].

En animales no pigmentados se desarrolla cáncer de la piel cuando se exponen directamente a la luz solar intensa durante largos períodos de tiempo. Los animales muy pigmentados son prácticamente resistentes a este tipo de lesión. En el hombre, un gran número de pruebas epidemiológicas hacen como responsable, a la radiación solar. El cáncer de piel es más frecuente en: 1) áreas geográficas en que la luz solar es más intensa; 2) razas de capa clara más que de capa oscura y, 3) zonas corporales descubiertas más que en las ocultas. La relación entre radiación solar e inducción de carcinomas ha sido demostrada experimentalmente, estando el efecto carcinógeno en el espectro ultravioleta de 2.800 y 3.200 Å [10,16].

En condiciones experimentales, la dieta puede influir en el desarrollo de neoplasias a través de diferentes mecanismos: mediante la ingestión de carcinógenos o precarcinógenos químicos, por alteraciones del transporte enzimático, por influencia sobre la promoción de células ya en estado de iniciación. Tannenbaum [41], demostró que limitando la ingesta de alimentos a ratones sin alterar las proporciones relativas de los diversos componentes individuales, se podría reducir a la mitad la incidencia de neoplasias espontáneas de mama y pulmón, así como una gran variedad de cánceres producidos por

carcinógenos conocidos. Experimentos más recientes confirmaron y ampliaron las observaciones de Tannenbaum. Por ejemplo, se observó que a un grupo de ratones alimentados en forma continua con una dieta de 6 g de alimento por día en cantidades pequeñas y frecuentes, los tumores mamarios aparecían en el 8% de la población; mientras que otro grupo de ratones alimentados en forma interdiaria con 5 g de alimento una sola vez al día, los tumores mamarios sólo aparecían en el 6% de la población. Dichos experimentos fueron realizados con cepas murinas que presentaban alta incidencia de neoplasias mamarias espontáneas [10, 30].

Existen reportes que sustentan la relación existente entre la cantidad de grasa, tipo de grasa y exposición a la luz ultravioleta como factores determinantes en la aparición de neoplasias de piel, específicamente ciertos tipos de queratosis actínicas y carcinomas epidermoides. En tal sentido, Silverstone y col. [34] ya habían reportado que dietas que contenían una proporción aproximada del 12% de grasa parecían aumentar la formación de tumores, tanto como aquellas que contenían aproximadamente 30% de grasa. Otros autores [2,3,4,5,6,7,8, 17,19,24,25,28,31,32,34,37,40,44] reportan que dietas enriquecidas en grasa, potencializan la tasa de formación de ciertos tipos de tumores en el ratón, acortando el tiempo de aparición de los mismos sobre todo, cuando los porcentajes de grasa son muy elevados .

Sorenson y col. [37] estudiaron que un carcinogénico potente como la luz ultravioleta puede actuar, bien sea como iniciador de tumores químicamente promovidos o, como un promotor de tumores químicamente iniciados. Así, se tiene que la luz ultravioleta más la interacción química puede inducir cualquiera o todos de los siguientes eventos: efecto carcinogénico directo de la luz o el químico, inducción fotoquímica o "trauma fototóxico", alteración fotoquímica del agente químico, y modulación de la respuesta tisular para un determinado compuesto químico.

Es bien conocido el papel fundamental que tiene el colesterol en ciertos procesos metabólicos, concretamente en el desarrollo celular. Sin embargo, ya se tenía conocimiento de que si el colesterol se encontraba en exceso en los tejidos cutáneos, se incrementaba su efecto fotoactivo por exposición solar de los tejidos afectados. El proceso en ratones duraba aproximadamente 7 a 10 meses, en los cuales se presentaba primeramente una hiperplasia epitelial, luego papilomatosis, y por último, carcinomas epidermoides; los cuales eran, histopatológicamente semejantes a las lesiones producidas en personas con piel fotosensible que han estado expuestas al sol durante mucho tiempo [30].

Black y col. [2,3] desarrollaron la teoría de que el colesterol es una sustancia acumuladora de energía actínica, la cual por foto-oxidación y deshidratación, da lugar a un derivado carcinogénico cuya estructura se asemeja a la serie del fenantreno. Estos son precursores carcinogénicos en razón a su estructura y similitud estérica a los hidrocarburos policíclicos

que son potentes carcinógenos. Urbach y col. [42], enfatizaron que ciertos componentes fenantrénicos químicamente puros son capaces de producir cáncer de la piel; la aplicación de alquitrán de hulla seguido de radiación ultravioleta incrementa la aparición de carcinogénesis cutánea y en consecuencia, acorta el tiempo de desarrollo de tumores.

Snapp y col. [35], establecen la posibilidad de que la grasa cutánea cuando es irradiada pueda actuar como un carcinógeno; asimismo, los ácidos grasos libres poliinsaturados de la piel al ser fotoirradiados se oxidan generando productos de descomposición con efecto carcinogénico.

Una dieta rica en grasa potencializa la aparición de cáncer de mama en la mujer y en animales experimentales, y puede influenciar también en la producción de tumores cutáneos por irradiación previa con luz ultravioleta [8,19,24,32,40,44]. En tal sentido, las observaciones epidemiológicas y estudios realizados en ratas y ratones han indicado, que ciertos factores dietéticos, están asociados con cambios en la incidencia de tumores en poblaciones humanas y animales experimentales. La calidad y cantidad de la grasa consumida en la dieta, repercutirá en mayor o menor cuantía para el desarrollo de procesos neoplásicos. En algunos reportes experimentales donde se emplearon dietas con alto contenido de grasa de bovino (30%) suministradas a ratas, hubo menor incidencia de tumores inducidos por 7,12-dimetilbencentraceno ó N-fluorenilacetamida, comparadas con dietas que contenían 15% de aceite vegetal [29,32]. Otros experimentos permitieron evidenciar que las dietas nutricionalmente completas con 20% de aceite de maíz o manteca de cerdo, potencializaba la carcinogénesis con 7,12-dimetilbencentraceno, comparadas con las mismas dietas que contenían 5% de lípidos. Una dieta similar, que contenía 30% de sebo bovino y 2% de aceite vegetal, deprimía la carcinogénesis por N-fluorenilacetamida comparada con otra dieta que contenía 15% de aceite vegetal. Según Welsch [44], existe un efecto inhibitorio de los altos niveles dietéticos de ácidos grasos saturados de animales (manteca de cerdo o sebo bovino) o plantas (aceite de coco, aceite de palma), sobre la carcinogénesis mamaria, en comparación con elevados niveles dietéticos de ácidos grasos insaturados de vegetales (aceite de maíz).

Estudios realizados por Reeve y col. (31), también han descrito este fenómeno en ratones alimentados con dietas ricas en aceite de maíz y de girasol; cuando fueron irradiados con luz ultravioleta, se incrementa la aparición de tumores cutáneos en el 90% de los ratones. Esto los llevó a pensar que las dietas altas en grasas insaturadas actúan como un promotor de tumores y es necesaria para la generación de tumores de piel, pero no para su iniciación. Además, si la dieta estaba basada solamente en caseína libre de vitaminas como fuente proteica y 20% de grasa saturada, resultaba a la larga en deficiencia de ácidos grasos esenciales; este estado se equiparaba como un estado protectorio para la carcinogénesis cutánea, apoyando el concepto de que es necesaria la grasa insaturada para la promoción tumoral.

Los resultados de estos experimentos permiten indicar que las grasas insaturadas son más efectivas como promotoras de la carcinogénesis cutánea que las grasas saturadas a bajo niveles de ingesta; pero se encontró que las grasas saturadas a altos niveles de ingesta eran igualmente efectivas.

Un dato interesante es el concerniente a la calidad del aceite de coco. Black y col. [2], reportan las investigaciones realizadas por Miller en 1944, encontrando que el aceite de coco, el cual está compuesto casi enteramente por grasa saturada, retardaría la inducción química de hepatomas en ratas y sugirió que la grasa insaturada podría ser necesaria para el desarrollo de este tipo de tumores. Sin embargo, ellos encontraron que el efecto inhibitorio del aceite de coco persistió cuando los animales fueron alimentados concurrentemente con una dieta rica en ácidos grasos insaturados (aceite de maíz). Es de destacar que la principal diferencia entre el aceite de coco y el aceite de maíz es el alto nivel de antioxidantes presentes en el primero.

Vitale [43] reporta que dietas altas en grasa poliinsaturada en relación a dietas altas en grasa saturada son más inmunosupresoras y mejor promotoras de carcinogénesis, esto es debido a los productos de descomposición de los ácidos grasos esenciales araquidónico, linoleico y linolénico, lo cual resulta en defectos en la recepción de implantes de piel. Esto se debe a una disminución en la respuesta de los linfocitos T y de la actividad citolítica de las células T - citotóxicas.

La exposición a la luz ultravioleta produce cambios cutáneos dérmicos y epidérmicos. En superficies cutáneas expuestas intensivamente se genera una irritación térmica con eritema y cierta pigmentación. Los tumores mesenquimáticos son más frecuentemente observados en ratones cuando la luz ultravioleta penetra lo suficientemente para irradiar el tejido conectivo de la dermis; mientras que los tumores epiteliales ocurren más frecuentemente cuando la exposición queda limitada en su mayor parte a la epidermis y ello depende del rango de longitud de onda [2,11,12,13,14,15,18,20,21,22,24,25].

Black y col. [4], describen las queratosis actínicas como lesiones premalignas inducidas por el sol localizadas en la epidermis. Lever y col. [26], consideran estas lesiones como un carcinoma *in situ* o neoplasia escamosa intraepidérmica, la cual puede convertirse en un rango aproximado del 1 al 25%, en un carcinoma de células escamosas; dichas lesiones son eritematosas, a menudo cubiertas por escamas adherentes y, excepto en su forma hipertrófica revelan infiltraciones escasas o nulas. Black y col. [4], reportan los efectos de una dieta rica en grasa sobre la incidencia de queratosis actínica, encontrando que un descenso prolongado en el consumo de grasa reduce la incidencia de dicha lesión. Dichos autores enfatizan que la intervención dietaria tiene una marcada influencia en la aparición de ciertos tipos de queratosis actínicas.

Algunos autores consideran a las queratosis actínicas como carcinomas de células escamosas *in situ* [22,26,36]. Histológicamente se distinguen cinco tipos: hipertrófica, atrófica,

bowenoide, acantolítica y pigmentada. En un mismo corte histológico pueden comprobarse transiciones y combinaciones de uno y otro tipo. Las características morfológicas más resaltantes de cada una se resumen en las descripciones siguientes:

Tipo hipertrófico: existe hiperqueratosis pronunciada con áreas alternas de paraqueratosis; puede haber papilomatosis (leve o moderada); una proporción variable de queratinocitos del estrato de Malpighi muestra pérdida de polaridad y displasia; algunas de estas células muestran pleomorfismo, atipia nuclear e hiperchromasia; en algunos casos puede observarse degeneración de las células de la capa basal y un infiltrado liquenoide en banda adyacente a la epidermis.

En casos excepcionales de queratosis actínica hipertrófica, además de núcleos anaplásicos en la epidermis inferior se identifican áreas de hiperqueratosis ortoqueratótica en la superior, la cual muestra espacios claros alrededor de los núcleos y una capa granular engrosada con gránulos queratohialinos conspicuos.

Tipo atrófico: la hiperqueratosis es leve; la epidermis está adelgazada y las atipias predominan en la capa basal (células con núcleos hiperchromáticos, grandes, muy próximas entre sí y agrupadas).

Tipo bowenoide: la epidermis muestra desorden y agrupamiento de los núcleos y disqueratosis.

Tipo acantolítico: se observa acantólisis por encima de las células atípicas de la capa basal, la cual forma como resultado de cambios anaplásicos de la epidermis inferior. En el tercio medio, la epidermis exhibe distintos grados de atipia pero menores que en la capa basal; alrededor de los folículos pilosos y los conductos sudoríparos de la dermis superior puede haber acantólisis suprabasal.

Tipo pigmentado: existe melanina en cantidades excesivas en la capa de células basales y de queratinocitos.

En todas las queratosis actínicas, la dermis superior posee un infiltrado linfoplasmocitario crónico bastante denso, además, se presenta una variable hialinización del estroma conectivo. Black y col. [2] reportaron la ocurrencia de carcinomas de células escamosas de origen actínico en humanos precedida por una alteración del colágeno dérmico, fenómeno conocido como degeneración basofílica dermal, la cual es observada en áreas de queratosis actínicas preexistente.

La importancia de este estudio, radica en que nuestra región es una zona geográfica ecuatorial, donde la intensidad de la luz solar es importante y aunado a los hábitos alimentarios en la mayoría de nuestra población, se hacen necesarios numerosos estudios que logren explicar la frecuencia de aparición de neoplasias cutáneas y, obviamente, instrumentar correctivos que permitan controlar de una manera adecuada la ingesta de grasa en nuestro medio lo cual vendrá a repercutir en beneficios para la salud de la colectividad.

OBJETIVOS

1. Demostrar los efectos de la luz ultravioleta sobre el desarrollo de carcinogénesis en ratas alimentadas con tres niveles diferentes de lípidos dietéticos de origen vegetal.
2. Establecer la relación existente entre el nivel de lípidos en la dieta como factor predisponente para la aparición de neoplasias de piel inducidas por luz ultravioleta.
3. Describir y clasificar las características de los cambios macroscópicos y microscópicos y de las neoplasias de piel inducidas experimentalmente por luz ultravioleta en ratas alimentadas con tres niveles de lípidos dietéticos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Ubicación geográfica

El presente estudio se llevó a cabo en el laboratorio de Anatomía Patológica de la Policlínica Veterinaria Universitaria, perteneciente a la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad del Zulia.

Animales

Las unidades de trabajo comprendieron treinta y seis ratas blancas albinas, raza Sprague Dawley, con una edad promedio de 6 a 8 semanas, procedentes del bioterio de la Facultad de Ciencias Veterinarias. Se utilizaron machos y hembras indistintamente y se distribuyeron en forma aleatoria para los grupos control y experimental. Los animales seleccionados fueron de condición corporal y de salud óptimas, es decir, libres de enfermedades debilitantes agudas o crónicas.

Las ratas fueron divididas en dos lotes: un primer lote estuvo compuesto por dieciocho (18) ratas, al que se llamó Grupo Control, que no estuvo expuesto a la luz ultravioleta. Este grupo se dividió a su vez en tres subgrupos contentivos de seis (6) animales cada uno. Cada subgrupo estuvo alimentado con una dieta de composición nutricional similar, exceptuando el contenido de grasa el cual fue del 3%, 5% y 10% para cada subgrupo, respectivamente.

El segundo lote estuvo compuesto por dieciocho (18) ratas, al que se le llamó Grupo Experimental, que estuvo expuesto a la luz ultravioleta. Este se dividió a su vez en tres subgrupos contentivos de seis (6) animales cada uno. Cada subgrupo estuvo alimentado con una dieta de composición nutricional similar, exceptuando el contenido de grasa, el cual fue de 3%, 5% y 10% para cada subgrupo respectivamente.

Cada uno de los treinta y seis animales fue albergado en jaulas individuales con agua y alimento *ad-libitum* en ambientes controlados.

TABLA I
TIEMPO TOTAL DE IRRADIACIÓN U.V. Y HORAS
TOTALES EXPUESTAS PARA CADA MES

Mes	Tiempo por Día (min)	Horas Totales (mes)
1	8	4
2	16	8
3	38	19
4	58	29
5	70	35
6	90	45
7	108	54
8 (semanas 29 y 30)	120	28

Fuente de luz ultravioleta

Se utilizaron dos tubos G30TB GL-30 W. de luz ultravioleta, los cuales se usan corrientemente para esterilizar ambientes. Esta fuente emitía predominantemente 253.7 nm de radiación. Los tubos fueron fijados a un estante de metal y luego se rodeó el sitio con cortina aluminizada, lo que permitió configurar una cámara rudimentaria de irradiación ultravioleta.

Alimento y preparación de las mezclas alimenticias

Se utilizó el alimento comercial diseñado para la alimentación de ratas y ratones, en forma granulada. A objeto de obtener los diferentes niveles de grasa, se le adicionó aceite de maíz. Para garantizar una buena distribución del aceite incorporado, el alimento fue pulverizado en un molino de martillo convencional marca Thomas-Wiley, modelo 4, obteniendo un producto finamente molido.

Previo a la preparación de las mezclas, se realizó la evaluación nutricional del alimento siguiendo el método del análisis proximal, actividad ésta ejecutada en el laboratorio de Nutrición Animal de la Facultad de Ciencias Veterinarias de L.U.Z. Los resultados obtenidos fueron: Materia Seca: 91.09%, Ceniza Total: 5.72%, Proteína Cruda: 28.72% en base seca, Fibra Cruda: 1.36% en base seca, Extracto Etéreo: 3.0% en base seca, Extracto libre de Nitrógeno: 61.20% en base seca.

Una vez pulverizado el alimento, se procedió a elaborar las mezclas contentivas del 5% y 10% de grasa. Para ello se utilizaron ocho litros de aceite de maíz refinado de uso doméstico. Para elaborar el alimento con 5% de grasa, se utilizaron cinco (5) kilogramos del alimento comercial, a los cuales se le adicionó 105 gramos de aceite de maíz. Para el alimento con 10% de grasa se le adicionó 389 gramos de aceite de maíz a cada 5 kg de alimento. A los efectos de calcular las cantidades de aceite de maíz a adicionar se aplicaron dos reglas de tres simples para cada caso.

Para corroborar estos cálculos se hicieron exámenes de laboratorio para comprobar que nuestras mediciones eran exactas. Se utilizó la prueba de determinación del extracto eté-

reo según el método de Goldfish comprobando así que para cada mezcla la cantidad de aceite añadido era el correcto. A fin de garantizar una buena uniformidad y distribución del aceite de maíz añadido se utilizó una micromezcladora marca Marion Mixer modelo 1000.

El alimento con 3% de grasa fue el comercial, de modo que sólo bastó la molienda del mismo.

Tratamiento y manejo de las ratas

El alimento con 3%, 5% y 10% de grasa, fue suministrado a los dos lotes de ratas diariamente. Semanalmente, las ratas fueron pesadas en forma individual y sus pesos registrados.

Irradiación de las ratas

El grupo experimental fue irradiado diariamente durante las treinta semanas que duró el ensayo. El régimen de irradiación fue de un tiempo fijo mensual, que iba incrementándose cada treinta (30) días. En la TABLA I se especifican los tiempos de exposición para cada mes.

Las lesiones macroscópicas se evaluaron en tres períodos de exposición a saber:

- Primer Período: desde la semana 1 hasta la semana 12, con una exposición acumulada de 31 horas.
- Segundo Período: desde la semana 13 hasta la semana 24, con una exposición acumulada de 109 horas.
- Tercer Período: desde la semana 25 hasta la semana 30, con una exposición acumulada de 82 horas.

Examen físico y estudio anatomopatológico

A cada animal le fue examinada la piel semanalmente, utilizando una lupa. Las lesiones detectadas fueron caracterizadas en cuanto a magnitud, ubicación anatómica y grado de afección. Todos los animales permanecieron vivos al final del período experimental de treinta semanas. Cumplido el lapso se procedió a la eutanasia previo examen macroscópico de la piel, evaluación de las lesiones y toma de fotografías de las mismas.

Posteriormente se realizó la necropsia a cada rata (tanto del grupo control como el experimental). Se tomaron muestras de piel de 2 cm de la región cervical, lumbar y auricular, y se fijaron en formalina bufferada al 10%. Las muestras fueron procesadas mediante la técnica de inclusión en parafina; para su evaluación histopatológica se realizó coloración de rutina (Hematoxilina y Eosina) y PAS (Acido Peryódico de Schiff) y luego se tomaron micrografías de las lesiones.

Los parámetros utilizados para la evaluación macroscópica de las lesiones fueron los siguientes:

- Eritema o enrojecimiento cutáneo, gradado en leve, moderado o severo.

- Descamación, consistente en placas córneas que se desprendían de la superficie cutánea arrastrando consigo material piloso.
- Costras, las cuales consistían en detritus desecados de material córneo, pelos y tejido necrótico. A menudo su presencia indicaba ulceración cutánea.

Los parámetros utilizados para la evaluación microscópica de las lesiones fueron los siguientes:

- Displasia epitelial: manifestada como grupos celulares que han experimentado proliferación y alteraciones citológicas atípicas que afectan la forma, tamaño y distribución celular (variaciones de la proporción núcleo - citoplasma, inversión de la polaridad, aumento del número de mitosis, anisocariosis y anisocitosis) hasta llegar a anaplasia. Para gradar la displasia epitelial, se tomó en cuenta la medida de lesión progresiva del epitelio hasta que el mismo resulta sustituido en su totalidad por células atípicas desdiferenciadas. En tal sentido, ésta se dividió en: Displasia Leve (Grado I), en la cual existió lesión inferior a un tercio del grosor del epitelio; Displasia Moderada (Grado II), en la cual existió lesión entre uno y dos tercios del grosor del epitelio; Displasia Severa (Grado III), en la cual existió lesión de dos tercios o más del grosor del epitelio; y Carcinoma *in situ* en el cual existió lesión total de todas las capas epiteliales [9]
- Queratosis Actínica: se clasificó el tipo exacto de lesión actínica de acuerdo a la magnitud del daño, y la presencia o ausencia de los parámetros morfológicos que la ubicaban en un determinado tipo histológico en: Hipertrófica, Atrófica y Acantolítica; todas a su vez subclasificadas en leve, moderada y severa [26].

Análisis de los resultados

Luego de efectuado el estudio anatomopatológico del tejido cutáneo de los animales afectados se procedieron a realizar tablas de contingencia de acuerdo a la distribución Chi-cuadrado a un nivel de probabilidad de $P < 0.05$ a fin de comparar la cuantía y magnitud de la lesión epitelial, los cuales se muestran para tal efecto.

TABLA II
CANTIDAD DE ANIMALES CON ERITEMA CUTÁNEO, SEGÚN LA MAGNITUD DEL MISMO PARA EL PERÍODO 1

Tratamiento	Eritema Leve	Eritema Moderado	Eritema Severo	Total
G1 (3%)	4	2	0	6
G2 (5%)	1	5	0	6
G3 (10%)	0	6	0	6
Total	5	13	0	18

$\chi^2 = 7.20$, $P < 0.05$.

RESULTADOS

Animales no irradiados

Durante el período experimental los tres grupos de ratas no mostraron signos clínicos de debilidad, y ningún tipo de lesión cutánea fue evidenciada.

La evaluación histológica de piel procedente de las regiones auricular, cervical y lumbar mostró epidermis de grosor normal. El estrato de Malpighi mostró células espinosas con núcleos vesiculosos y gránulos queratohialinos conspicuos. La capa de queratina mostró grosor normal con ausencia de núcleos. La dermis presentaba una disposición de tejido conectivo denso laxo a nivel de la región papilar y reticular. Ocasionalmente se observaron algunos quistes epidérmicos de inclusión. La trama vascular era bien organizada. Algunos melanocitos fueron vistos en la unión dermoepidérmica. La membrana basal se mostró bien definida. En la hipodermis se observó cantidad variable de células adiposas, este rasgo era más notable en las ratas alimentadas con 10% de grasa, mientras que las alimentadas con 3% y 5% de grasa mostraron un pánículo adiposo delgado.

Animales irradiados

La primera manifestación de lesión cutánea fue una respuesta eritemogénica. Cada grupo de animales mostró variaciones del grado de eritema según el tipo de dieta suministrada, y el período de exposición a la luz ultravioleta, tal como lo muestran las TABLAS II, III y IV.

Estos resultados muestran, que en la medida del tiempo, el grado de eritema aumenta pero va concomitante al porcentaje de grasa dietética que el animal consume, detectándose que existe diferencia significativa para cada tratamiento empleado para un nivel de $P < 0.05$.

El eritema se intensificó en la medida que aumentaba el tiempo de exposición, éste persistía en mayor grado en los animales que consumían mayor porcentaje de grasa dietaria, FIGS. 1 y 2. El eritema se acompañaba de exudación serosa principalmente en la región auricular, donde eran más drásticos los efectos deletéreos de la luz ultravioleta, FIG. 2.

TABLA III
CANTIDAD DE ANIMALES CON ERITEMA CUTÁNEO, SEGÚN LA MAGNITUD DEL MISMO PARA EL PERÍODO 2

Tratamiento	Eritema Leve	Eritema Moderado	Eritema Severo	Total
G1 (3%)	0	6	0	6
G2 (5%)	0	6	0	6
G3 (10%)	0	6	0	6
Total	0	18	0	18

No se aplican pruebas estadísticas para este caso en razón de que dos columnas carecen de valores numéricos.

TABLA IV
CANTIDAD DE ANIMALES CON ERITEMA CUTÁNEO, SEGÚN LA MAGNITUD DEL MISMO PARA EL PERÍODO 3

Tratamiento	Eritema Leve	Eritema Moderado	Eritema Severo	Total
G1 (3%)	0	5	1	6
G2 (5%)	0	5	1	6
G3 (10%)	0	1	5	6
Total	0	11	7	18

$\chi^2 = 7.48, P < 0.05.$

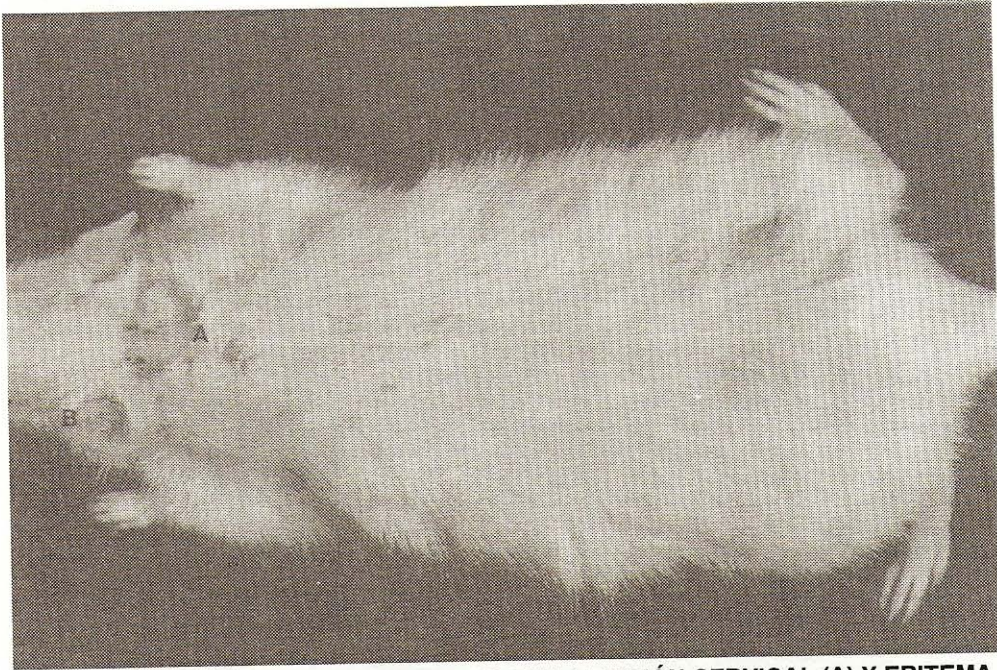


FIGURA 1. SE OBSERVA ÁREA FOCAL DESCAMATIVA EN LA REGIÓN CERVICAL (A) Y ERITEMA AURICULAR MODERADO (B). RATA ALIMENTADA CON 5% DE LÍPIDOS DIETARIOS.

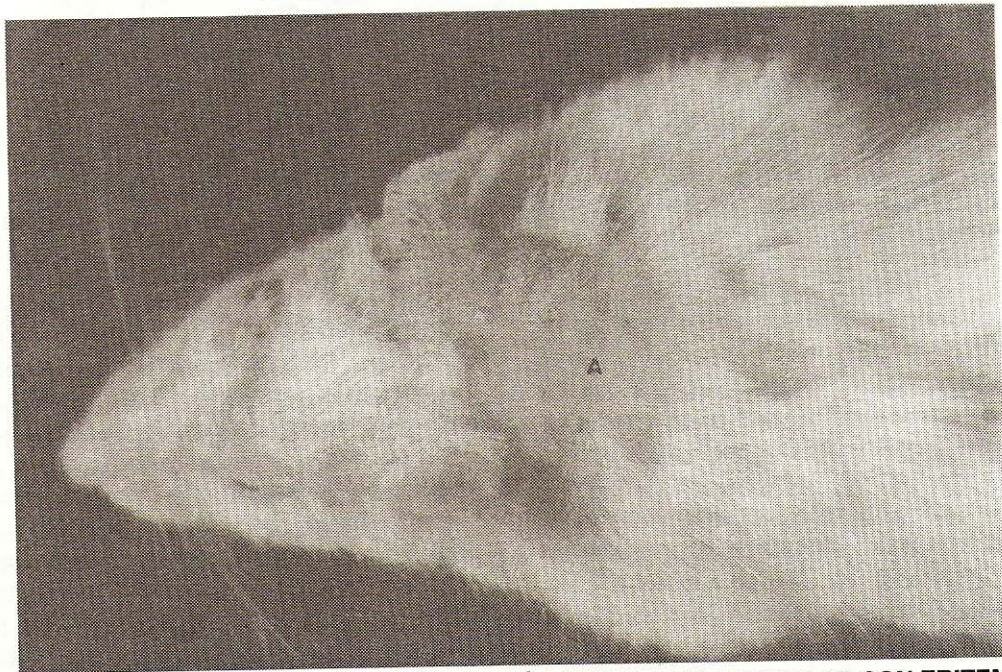


FIGURA 2. LESIÓN DESCAMATIVA COSTROSA EN REGIÓN CERVICAL Y AURICULAR CON ERITEMA SEVERO Y RESEQUEDAD CUTÁNEA (A). RATA ALIMENTADA CON 10% DE LÍPIDOS DIETARIOS.

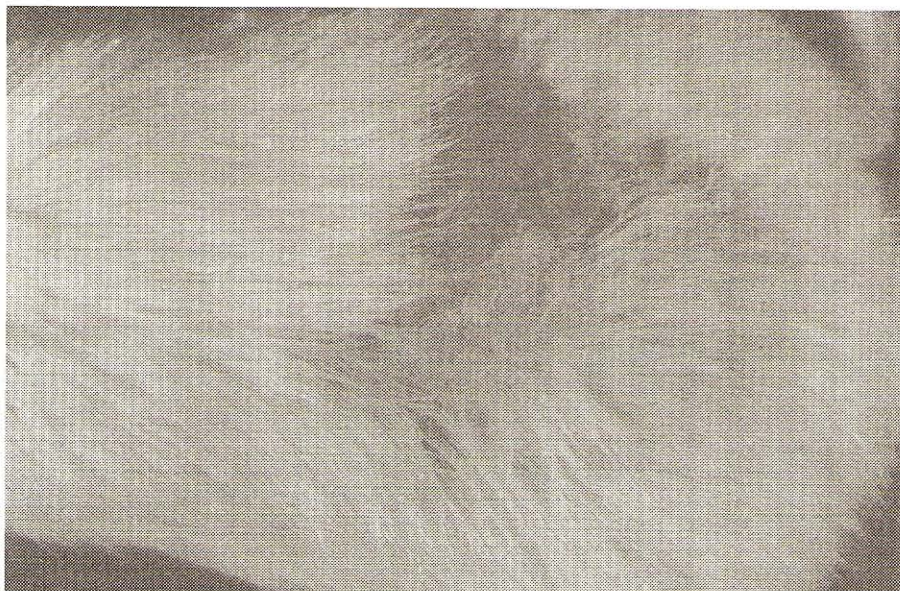


FIGURA 3. SE OBSERVA EN LA REGIÓN LUMBAR ÁREA CON DESCAMACIÓN COSTROSA Y ZONA ULCERADA. SE ADVIERTE SEVERA HPEREMIA. RATA ALIMENTADA CON 10% DE LÍPIDOS DIETARIOS.

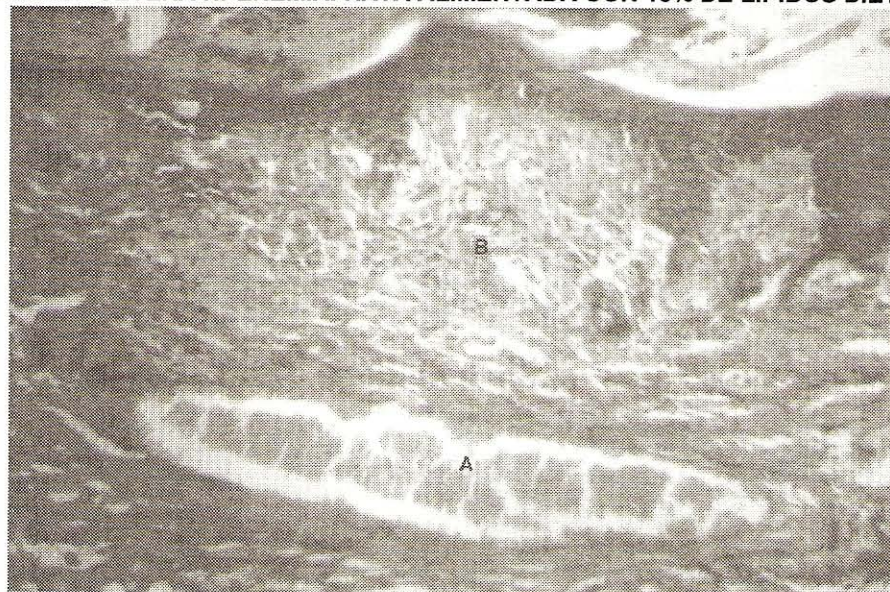


FIGURA 4. SE OBSERVA SEVERA DILATACIÓN VASCULAR Y PLETORA SANGUÍNEA (A). LA DERMIS MUESTRA CAMBIOS SOLARES BASOFÍLICOS Y GRAN CANTIDAD DE CÉLULAS INFLAMATORIAS (B) (H&E. 125X).

Otras manifestaciones patológicas fueron: descamación, que varió en magnitud siendo más llamativa en el grupo de ratas alimentadas con 10% de grasa; alopecia parcial; escamas costrosas, con material exudativo periférico; y, en las dos últimas semanas del experimento se evidenció resequedad y aspereza de la piel. Areas focales de ulceración fueron vistas para cada grupo de animales, FIG. 3, algunas de ellas persistieron, mientras que otras fueron sustituidas por una cicatriz fibrosa, siendo mayor esta reacción cicatrizal en los animales alimentados con 3% de grasa.

Aspectos histopatológicos

Los caracteres morfológicos de las lesiones encontradas en los tres grupos de ratas correspondieron algunas al tipo

preneoplásico y otras a la aparición franca de neoplasia intraepidérmica, el cual es el estado primigenio de carcinomas epidérmicos. En el colágeno dérmico se observaron cambios degenerativos basofílicos solares con un abundante exudado de polimorfonucleares eosinófilos, linfocitos y plasmocitos que en ocasiones se organizaba en acúmulos a nivel de la papila dérmica obliterando la unión dermoepidérmica, lo cual era más evidente en los animales alimentados con 10% de grasa, FIG. 4. En algunos casos de los animales alimentados con 3% y 5% de grasa, el tejido conectivo se organizó en acúmulos compactos formando cicatrices fibrosas por colagenización dérmica, FIG. 5, al contrario de los animales alimentados con 10% de grasa donde se apreciaron bandas fibrosas segmentadas no organizadas.



FIGURA 5. QUERATOSIS ACTÍNICA TIPO ATRÓFICA. SE OBSERVA EN DERMIS DENSIDAD DEL ESTROMA POR HIALINIZACIÓN COLÁGENA Y ALGUNAS CÉLULAS INFLAMATORIAS (A) (H&E. 125X).



FIGURA 6. HIPERPLASIA EPITELIAL Y DISPLASIA LEVE (A). QUERATOSIS ACTÍNICA TIPO HIPERTRÓFICA MODERADA (H&E. 256X).

En términos generales, para los tres grupos de ratas, el hallazgo histopatológico más resaltante fue el de una acantosis pronunciada, configurando alrededor de 15 o más estratos celulares, con atipias citológicas displásicas variables, FIG. 6; igualmente se evidenció una importante persistencia de núcleos en la capa de queratina, configurando una paraqueratosis de moderada a severa.

En todos los casos existió una resaltante hiperplasia foliular. Algunos folículos estaban obliterados y quísticamente dilatados, conteniendo queratina, pelos y material sebáceo, FIG. 7.

La hiperplasia epitelial característica de estas lesiones, la abundante deposición de queratina, la paraqueratosis evidente y los cambios displásicos epidérmicos, permitieron agrupar las lesiones cutáneas como Queratosis Actínicas. En algunos casos, el rango de diferenciación fue establecido desde una hiperplasia epitelial benigna con atipias leves de capa basal, FIG. 6, con delimitación de ciertos caracteres citológicos que la ubicaron en el límite de transición de una carcinogénesis incipiente hasta llegar por último a un franco carcinoma de células escamosas *in situ*, FIG. 8. En ningún caso se encontró

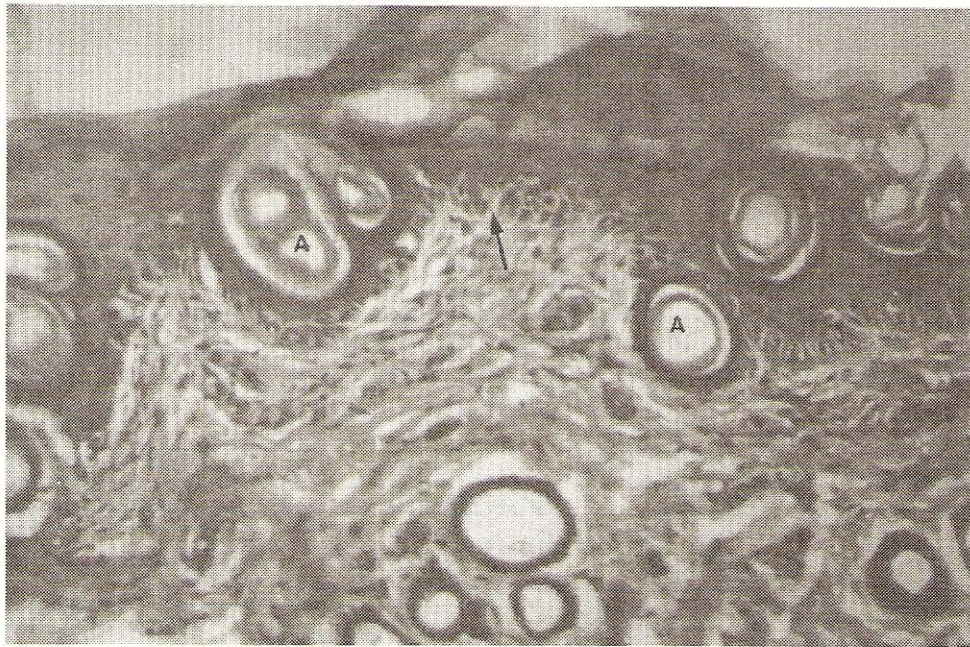


FIGURA 7. SE OBSERVAN ABUNDANTES QUISTES CÓRNEOS CON QUERATINA EN SU INTERIOR (A). EN ALGUNAS ZONAS SE OBSERVA ACANTÓLISIS SUPRABASAL (FLECHA) (H&E. 200X).

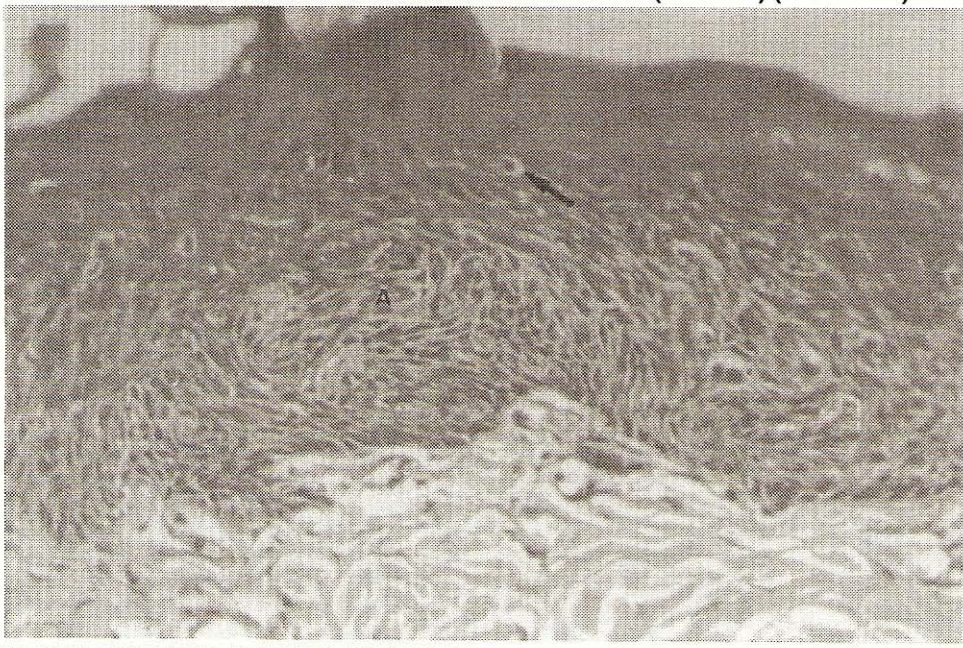


FIGURA 8. DISPLASIA EPITELIAL INTENSA Y CARCINOMA *in situ*. (A) SE OBSERVAN CÉLULAS ANAPLÁSICAS INDIFERENCIADAS. ESPACIOS CLAROS PERINUCLEARES CORRESPONDEN A HIPERQUERATOSIS ORTOQUERATÓTICA (FLECHA) (H&E. 256X).

permeación de la membrana basal, significando esto que la neoplasia quedó confinada a los estratos epiteliales.

La estratificación aumentada de la capa de células espinosas, dispuso la formación de prolongaciones epidérmicas de tamaño y forma variable que se distribuían en forma descendente, a la porción papilar de la dermis, configurando verdaderos papilomas cutáneos, FIG. 9. En el grupo de ratas alimentadas con 10% de grasa, estos papilomas constituían prominencias visibles al microscopio óptico y estaban revestidos por

una gruesa capa de queratina. Las características individuales de los queratinocitos en estos papilomas permitían detallar espacios claros perinucleares semejantes a un koilocito, proceso éste conocido como hiperqueratosis ortoqueratótica, FIG. 10.

En las zonas que revelaban intensa acantosis solían encontrarse áreas yuxtapuestas de atrofia epidérmica revelando un área central crateriforme, de bordes elevados, con deposición de queratina; esta estructura constituye la base de un cuerno cutáneo, tal como lo reportan algunos autores [18,24,

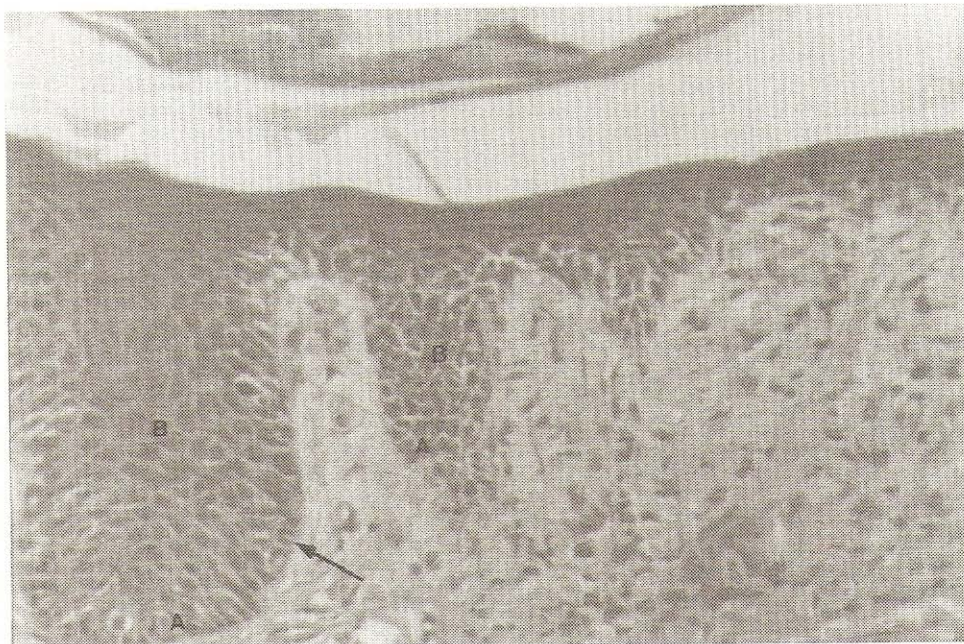


FIGURA 9. PAPILOMATOSIS CON ATIPIA MODERADA DE CAPA BASAL (A) Y DE MALPIGHI (B). SE OBSERVA PARAQUERATOSIS Y MEMBRANA BASAL INTACTA (FLECHA) (H&E. 200 X).



FIGURA 10. SE OBSERVAN EXCRECENCIAS PAPILOMATOSAS (A) CON QUERATINA (PAPILOMAS QUERATÓSICOS). LOS ESPACIOS CLAROS PERINUCLEARES CORRESPONDEN A HIPERQUERATOSIS ORTOQUERATÓTICA (FLECHA) (H&E. 250X).

27,36,39,45,46]. Esta lesión fue mayormente encontrada en los animales alimentados con dietas de 5% y 10% de grasa respectivamente. A nivel de la base de estas lesiones se encontraba un infiltrado inflamatorio constituido por eosinófilos y linfocitos.

Uno de los cambios más notables producidos en la dermis por el daño actínico fue a nivel del tejido conectivo dermal, descrito como una degeneración basofílica del colágeno [22,24,36,39] con acúmulo de un material elástico en la parte

superior y media de la dermis. También existían abundantes células inflamatorias y edema intersticial con una prominente vasodilatación lo cual era indicativo de la respuesta eritemogénica a la luz ultravioleta. Estos cambios fueron mucho más llamativos en los animales alimentados con dietas de 5% y 10%, de grasa respectivamente, FIG. 4.

En la mayoría de los casos existió compromiso glandular neoplásico, es decir, la proliferación de células atípicas epiteliales llegaban hasta las estructuras tubulares secretoras y de

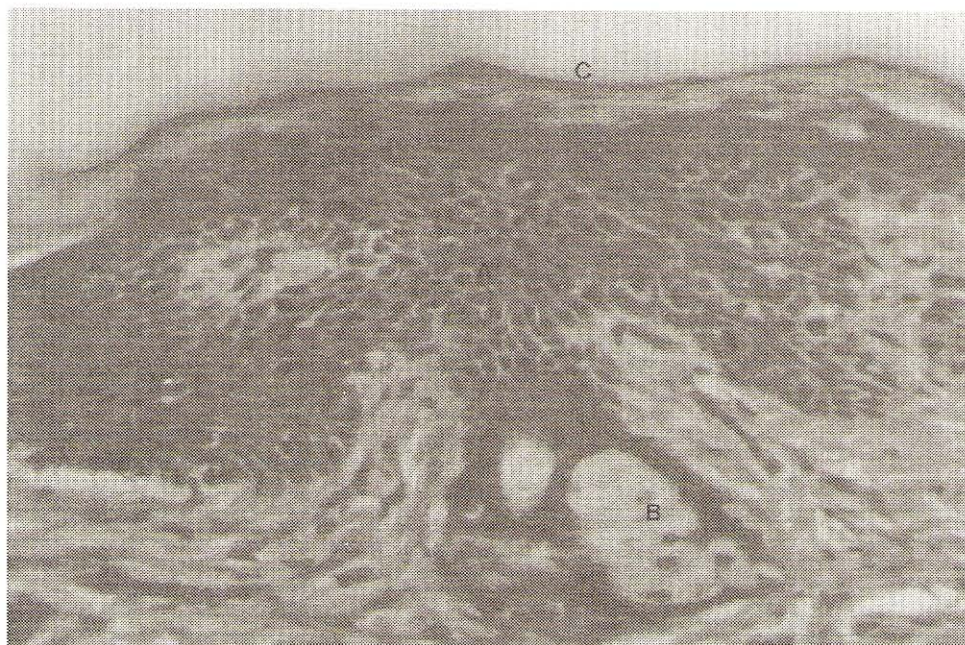


FIGURA 11. CARCINOMA *in situ* (A) CON EXTENSIÓN GLANDULAR (B). SE OBSERVA ESCAMA PARAQUERATÓSICA EN ESTRATOS SUPERFICIALES (C) (H&E. 256X).

**TABLA V
CANTIDAD DE ANIMALES CON QUERATOSIS ACTÍNICA TIPO HIPERTRÓFICA SEGÚN EL GRADO DE LESIÓN, DISTRIBUIDA PARA CADA GRUPO DIETARIO**

Tratamiento	Grado de Lesión		
	Leve	Moderada	Severa
G1 (3%)	1	4	1
G2 (5%)	0	5	1
G3 (10%)	0	1	5
Total	1	10	7

los acinos sebáceos, formando un carcinoma *in situ* con extensión glandular, observado en los animales alimentados con 10% de grasa dietaria, FIG. 11. En los grupos alimentados con 3% y 5% de grasa respectivamente se observaron proyecciones papilomatosas rodeando a las glándulas sebáceas.

Los cambios morfológicos de estos carcinomas *in situ* consistieron en áreas focales diseminadas de epidermis hiperplásica, con displasia y atipia citológica variable observándose células con alto grado de indiferenciación dado por pleomorfismo, formas bizarras, intensa hiperchromasia, inversión de la polaridad y mitosis atípicas. No se observó, en ningún caso permeación de la membrana basal que denotara infiltración del estroma, FIGS. 8 y 11.

En los animales que presentaron lesiones actínicas moderadas y severas se observaron espacios en forma de hendiduras situados inmediatamente por encima de la lámina basal, que en ocasiones penetraban a la dermis superior, este fenómeno se conoce como acantólisis, FIG. 7.

En cuanto a la caracterización morfológica de las queratosis actínicas encontradas para los tres grupos de ratas sometidas a los regímenes dietéticos de 3%, 5% y 10% de grasa, nuestros hallazgos se resumen en las TABLAS V, VI, VII y VIII.

Es importante resaltar que en los cortes histológicos de cada animal se observaron áreas focales de cambios displásicos que variaban de un área a otra, razón por la cual se observan dichas modificaciones en nuestros hallazgos.

DISCUSIÓN

Weisburger en 1977, citado por Black y col. [5] sugiere que en la etiología de algunos cánceres humanos juega un papel preponderante el estilo de vida, concretamente y para nuestro caso, los hábitos alimentarios tienen un rol significativo en la aparición de determinadas neoplasias, siendo específicamente de gran interés las dietas que contienen altos niveles de grasa. En el caso de animales experimentales, su estado de

TABLA VI
CANTIDAD DE ANIMALES CON QUERATOSIS ACTÍNICA TIPO ATRÓFICA SEGÚN EL GRADO DE LESIÓN DISTRIBUIDA PARA CADA GRUPO DIETARIO

Tratamiento	Grado de Lesión		
	Leve	Moderada	Severa
G1 (3%)	5	1	0
G2 (5%)	0	6	0
G3 (10%)	1	5	0
Total	6	12	0

TABLA VII
CANTIDAD DE ANIMALES CON QUERATOSIS ACTÍNICA TIPO ACANTOLÍTICA SEGÚN EL GRADO DE LESIÓN DISTRIBUIDA PARA CADA GRUPO DIETARIO

Tratamiento	Grado de Lesión		
	Leve	Moderada	Severa
G1 (3%)	1	0	0
G2 (5%)	0	2	5
G3 (10%)	0	0	0
Total	1	2	5

TABLA VIII
CANTIDAD DE ANIMALES CON CAMBIOS DISPLÁSICOS EPITELIALES SEGÚN EL GRADO DE LESIÓN Y CARCINOMA *IN SITU*, DISTRIBUIDA PARA CADA GRUPO DIETARIO

Tratamiento	Grado de Lesión			
	Leve	Moderada	Severa	Ca. <i>in situ</i>
G1 (3%)	1	4	5	1
G2 (5%)	0	4	5	2
G3 (10%)	0	1	6	6
Total	1	9	16	9

nutrición juega un papel preponderante en la susceptibilidad a la aparición de tumores. En general, los animales alimentados con dietas muy altas en calorías tienen una incidencia de tumores ligeramente mayor. Se ha señalado [44], que cuando dos grupos de bóvidos se someten a dietas altas y bajas de calorías respectivamente y se exponen a la luz solar, existe una mayor incidencia de carcinomas epidermoides en animales mejor alimentados. En los animales de laboratorio, las restricciones calóricas transitorias en determinados períodos durante el desarrollo tienen un efecto inhibitorio sobre el desarrollo tumoral. Una vez aparecidos los tumores, las dietas con alto contenido en calorías parecen favorecer el crecimiento neoplásico.

Las investigaciones presentes sobre los caracteres morfológicos del cáncer cutáneo provocado por la luz ultravioleta, tienen una estrecha relación con el nivel de lípidos en la dieta. De igual manera se coincide con los estudios de Black y col. [5], quienes demuestran que los lípidos dietarios tienen una

pronunciada influencia sobre la carcinogénesis por luz ultravioleta, respecto al período de latencia tumoral y la multiplicidad de los mismos.

La luz ultravioleta ejerce un efecto importante en la aparición de ciertas queratosis actínicas. En este sentido, el rango de longitud de onda de la luz ultravioleta de 320 a 400 nm (la cual tiene un escaso poder de penetración a los tejidos subepidérmicos), puede ser potenciado su efecto deletéreo según sea el nivel y tipo de grasa consumida en la dieta actuando esta como un agente promotor de la carcinogénesis intraepidérmica.

Los resultados concuerdan con las investigaciones de Reeve y col. [31] quienes descubrieron la aparición de pequeños papilomas al día 60 post-irradiación, en los cuales evidenciaron signos histológicos sugestivos de malignidad. Es importante destacar que estas lesiones pueden avanzar hasta formar keratoacantomas, los cuales presentan abundante deposición de queratina distribuida en varias capas con atipias citoló-

gicas en grado variable, sin embargo, es preferible denominarlas como lesiones keratoacantomatoides, ya que se consideran que tienen parámetros morfológicos previos a la estructuración de un carcinoma *in situ*. Según De Grujil [11], estos resultados concuerdan con la concepción general de que las queratosis actínicas pueden ser consideradas como lesiones precursoras de carcinomas epidermoides.

Siendo en este caso la carcinogénesis potencializada por la grasa dietaria, podría explicarse entonces el mecanismo por el cual este estado es promovido. En reportes de Tannenbaum [41], se señala una primera fase o estado de preparación, latencia e iniciación, al cual llama estado preneoplásico, en el cual las células adquieren la predisposición para transformarse y hacerse malignas; una segunda fase se refiere al estado de desarrollo y configuración del cáncer, que resulta en la aparición de un tumor perceptible confirmado por estudio histológico.

El tipo de grasa dietaria tiene relación con estos fenómenos y el grado de severidad de la lesión. Los estudios hechos por Carroll [7], permitieron establecer el efecto carcinogénico combinante de las grasas saturadas e insaturadas cuando se suministraban a ratones dietas que contenían pequeñas cantidades de grasa poliinsaturada y un alto nivel de grasa saturada, logrando incrementar la producción de tumores tan efectivamente como lo hiciera una dieta a base únicamente de grasa poliinsaturada como fuente lipídica. Los reportes de Black y col. [5], indican que la exacerbación aparente de la carcinogénesis por los lípidos insaturados no es compatible con el concepto de que dichos constituyentes dietarios deban ser requeridos como potenciadores de la carcinogénesis inducida por luz ultravioleta, tal y como se ha propuesto para el caso de la carcinogénesis química. En este caso el papel fundamental que de allí se deriva es el proceso de formación de ciertas moléculas orgánicas inestables llamadas radicales libres [31].

Las radicales libres constituyen especies químicas complejas que tienen un electrón en su orbital externo. En tal estado, el radical se convierte en una molécula inestable capaz de interaccionar con sustancias químicas orgánicas y muy especialmente con los lípidos poliinsaturados de las membranas celulares y ácidos nucleicos.

La piel es capaz de soportar bajos niveles de irradiación ultravioleta sin desarrollar una respuesta biológica visible. Cuando la dosis y el tiempo de exposición se incrementan, los radicales libres inician sus reacciones, se incrementa el número de ellos, causando entonces una respuesta aguda.

Los peróxidos lipídicos han sido detectados en pieles irradiadas a altas dosis de luz ultravioleta, lo cual implica el involucramiento de los lípidos insaturados en la etiología del cáncer cutáneo. Uno de los radicales libres del que se conoce bien su mecanismo de acción es el oxidrilo (OH) que actúa en la peroxidación de los lípidos. Este radical es formado en la célula por absorción de energía radiante, específicamente de la luz ultravioleta.

El radical oxidrilo retira un átomo de hidrógeno de los ácidos grasos insaturados de los fosfolípidos de la membrana, originando un radical lipídico libre; éste a su vez reacciona con el oxígeno molecular formando un radical lipídico peroxidado. Lo mismo que el radical oxidrilo, el radical lipídico peroxidado actúa retirando otro átomo de oxígeno de un segundo ácido graso insaturado de la membrana, formando otro radical lipídico peroxidado, que continúa con la reacción en cadena. De acuerdo a este mecanismo de acción, se infiere una potencialización del cáncer inducido por luz ultravioleta, al estar incrementado el contenido de los lípidos insaturados epidermales.

En tal sentido, es destacable el papel que juegan los ácidos grasos poliinsaturados en la respuesta carcinogénica ya que, el incremento de la ingesta de los mismos, provoca una mayor producción de compuestos peroxidados con producción de radicales libres. Además, también se incrementa el grado de insaturación de los fosfolípidos de las membranas celulares, ejerciendo su influencia en la diferenciación y desarrollo tumoral [5,7,34].

La caracterización de las lesiones actínicas tuvo también aspectos diferenciales en cuanto a sus características estructurales, sin embargo, no siempre es factible decidir si una lesión puede considerarse como queratosis actínica o un incipiente carcinoma de células escamosas. Algunos autores [26,36], consideran que en el carcinoma de células escamosas se encuentran agregados irregulares de queratinocitos atípicos en la dermis papilar, y no en continuidad con la epidermis suprayacente; mientras que para otros, la lesión que no alcanza la dermis reticular es una queratosis actínica. Merece especial atención la respuesta eritemogénica, caracterizada histopatológicamente por vasodilatación y edema, la cual fue mayor en los animales alimentados con 10% de lípidos dietarios. Sobre esta base existen estudios que coinciden con las observaciones aquí citadas; en el caso de Reeve y col. [31] y Carroll [7], quienes argumentan que las prostaglandinas epidermales que derivan de los ácidos grasos esenciales biológicamente activos se encuentran incrementadas en pieles irradiadas con luz ultravioleta, por tanto se cree que éstas median la respuesta eritemogénica causada por la luz ultravioleta, por lo que se cree que las prostaglandinas puedan actuar como promotoras de tumores cutáneos y que de alguna manera puedan influenciar deprimiendo la respuesta inmune.

Otros parámetros morfológicos, tales como la magnitud de la lesión actínica en cuanto a su tipo anatomopatológico, resultaron bastante significativos, arrojando resultados que comprometen el involucramiento del nivel de lípidos dietarios con la severidad de la lesión, TABLAS VI, VII y VIII.

Un aspecto común para todas las lesiones encontradas en los tres grupos de ratas expuestas a la luz ultravioleta fue el grado de displasia, TABLA IX. Esta lesión celular está ubicada en el rango de preneoplásica ya que constituye un requisito fundamental en los pasos que se suceden para la evolución biológica del cáncer. Cotran y col. [9], consideran que por es-

tar en estrecha relación con la hiperplasia, puede denominarse como hiperplasia atípica, tal como se observó en la epidermis fuertemente acantótica producto del daño actínico. La incrementada tasa de recambio celular acorta el período de reposo del ciclo celular ocasionando consigo un aumento del índice mitótico y con ello a una mayor síntesis de ADN, esto se demuestra por la intensa hiper cromasia basofílica de los núcleos atípicos con formas bizarras a nivel de la capa basal y del estrato de Malpighi, tal como fue evidenciado en la mayoría de los cortes histológicos.

CONCLUSIONES

- Los resultados obtenidos en la presente investigación demuestran, que la luz ultravioleta puede actuar como un inductor carcinogénico, es decir, facilita la iniciación de neoplasias cutáneas químicamente promovidas.

- Las lesiones actínicas producidas son debidas a la penetración de longitudes de onda corta de la luz ultravioleta (en este caso era UV-A), las cuales se absorben con mayor intensidad a nivel de epidermis, predisponiendo a la aparición de neoplasias epiteliales intraepidérmicas.

- La energía radiante de la luz ultravioleta produce daño molecular de los lípidos poliinsaturados de las membranas celulares en las células epidérmicas, provocando la formación de radicales libres, que dañan la integridad del ADN y, en consecuencia, causan la transformación maligna de dichas células.

- El tipo y cantidad de grasa consumida en la dieta tiene un efecto directamente relacionado con la respuesta eritemogénica y la inducción carcinogénica producida por irradiación ultravioleta, además promueve la aparición temprana de carcinomas *in situ*.

- Los altos niveles de ingesta de grasa vegetal potencializan la severidad del daño actínico, ocasionando la transformación displásica de células epiteliales epidérmicas y la aparición de carcinomas de células escamosas *in situ*. Esto es evidenciado en el grupo de ratas alimentadas con 10% de grasa.

RECOMENDACIONES

Dada la naturaleza de los cambios patológicos encontrados en el presente estudio, se recomienda:

- Las lesiones cutáneas que parezcan clínicamente activas, ásperas, con engrosamiento, y muy eritematosas deben evaluarse adecuadamente haciendo un seguimiento clínico-patológico idóneo e indagar sobre los hábitos alimenticios, específicamente de la ingesta de grasa en cuanto a su calidad y cantidad.

- Si bien es sabido que la exposición a la luz solar en forma prolongada repercute en la aparición a mediano o largo

plazo de neoplasias cutáneas, es pertinente limitar la sobreexposición a la misma, ya que el permanente daño que se provoca a la capa de ozono (por efecto del progreso industrial) hace desaparecer su efecto protector contra los rayos ultravioleta que son los que generan el daño actínico.

- Dado que los lípidos poliinsaturados de origen vegetal están involucrados como un factor de riesgo en la etiología del cáncer de la piel, se hace necesario incentivar en la población a que limite el consumo de dichas grasas, a un rango mínimo permisible.

- En razón de la importancia que resulta el discernimiento de los mecanismos biológicos que incitan al crecimiento y desarrollo neoplásico, se hace necesario continuar con la línea de investigación sobre el cáncer, específicamente en cuanto a los factores nutricionales que inciten a la aparición de dicha afección.

AGRADECIMIENTOS

A la División de Investigación de la Facultad de Ciencias Veterinarias; al Laboratorio de Investigación en Nutrición de la Facultad de Medicina de L.U.Z. por el apoyo brindado en este trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] ANDERSON, D.E.; SKINNER, P.E. Studies on Bovine Ocular Squamous Carcinoma (Cancer Eye). XI. Effects of Sunlight. **Journal Animal Science**, 20:474-477, 1961.
- [2] BLACK, H.S.; CHAN, J.T. Experimental Ultraviolet-light Carcinogenesis. Review Article. **Photochemistry and Photobiology**, 26:183-199, 1977.
- [3] BLACK, H.S.; CHAN, J.T.; BROWN, G.E. Effects of Dietary Constituents on Ultraviolet Light mediated Carcinogenesis. **Cancer Research**, 38:1384-1387, 1978.
- [4] BLACK, H.S.; HERD, A.; GOLBERG, L.H.; WOLF, J.E.; THORNBY, J.I.; ROSEN, T.; BRUCE, S.; TSCHEN, J.A.; FOREYT, J.P.; SCOTT, L.W.; JAAX, S.; ANDREWS, K. Effect of a Low-Fat Diet on The Incidence of Actinic Keratosis. **The New England Journal of Medicine**, 330: 1272-1275, 1994.
- [5] BLACK, H.S.; LINGER, W.; PHELPS, W.; THORNBY, J. Influence of Dietary Lipid Upon Ultraviolet-Light Carcinogenesis. **Nutrition Cancer**, 5 (2):59-68, 1983.
- [6] BLUM, H.F.; GRADY, H. G.; KIRBY-SMITH, J.S. Effect of Ultraviolet Radiation on Body Weight of Mice. **The American Journal of Physiology**, 138:378-384, 1942.
- [7] CARROL, K.K. Neutral Fats and Cancer. **Cancer Research**, 41 (9):3695-3699, 1981.

- [8] COHEN, L.A. Mechanisms by Which Dietary Fat May Stimulate Mammary Carcinogenesis in Experimental Animals. **Cancer Research**, 4 (9):3808-3810, 1981.
- [9] COTRAN, R.S.; KUMAR, V. y ROBBINS, S.L. **Patología Estructural y Funcional**. Cuarta Edición. Editorial Médica Interamericana. Mc. Graw-Hill. Madrid: 283-284 y 1356, 1990.
- [10] CHEVILLE, N.F. **Patología Celular**. Editorial Acribia. Zaragoza (España). 276 pp. 1980.
- [11] DE GRUIJL, F.R.; VAN DER MEER, J.B.; VAN DER LEUN, J.C. Dose-Time Dependency of Tumor Formation By Chronic U.V. Exposure. **Photochemistry and Photobiology**, 37 (1):53 – 62 (1983).
- [12] EPSTEIN, J.H.; EPSTEIN, W.L. Cocarcinogenic Effect of Ultraviolet Light on DMBA. Tumor Initiation in Albino Mice. **Journal of Investigative Dermatology**, 39 (5): 455-460, 1962.
- [13] EPSTEIN, J.H.; EPSTEIN, W.L. A study of Tumor Types Produced by Ultraviolet Light in Hairless and Hairy Mice. **The Journal of Investigative Dermatology**. 41: 463-473, 1963.
- [14] EVERETT, M.A.; YEARS, E.; SAYRE, R.M.; OLSON, R.L. Penetration of Epidermis by Ultraviolet Rays. **Photochemistry and Photobiology**, 5:533-542, 1966.
- [15] FINDLAY, G.M. Ultraviolet light and Skin Cancer. **The Lancet**, Nov. 24:1070-1073, 1928.
- [16] FORBES, P.D. Photocarcinogenesis: An Overview. **The Journal of Investigative Dermatology**, 77 (1):139-143, 1981.
- [17] GHADIALLY, F.N. The Role of The Hair Follicle in the Origin and Evolution of Some Cutaneous Neoplasms of Man and Experimental Animals. **Cancer**, 14 (14):801-816, 1961.
- [18] GALLAGHER, C.H.; PATH, F.R.C.; F.A.C.V.; CANFIELD, P.J.; M.A.C.V.; GREENOAK, G.E.; REEVE, V.E. Caracterización and Histogenesis of Tumors in the Hairless Mouse Produced by Low-Dosage Incremental Ultraviolet Radiation. **The Journal of Investigative Dermatology**, 83:169-174, 1984.
- [19] GAMMAL, E.B.; CARROLL, K.K.; PLUNKETT, E.R. Effects of Dietary Fat on Mammary Carcinogenesis by 7-12- Dimethylbenz (α) anthracene in Rats. **Cancer Research**, 27:1737-1742, 1967.
- [20] JOSHI, S.D.; RANADE, S.S.; NAIK, N. Biological Behaviour of Transplanted UV-Induced Tumors. **Indian Journal of Animal Sciences**, 57 (4):247-251, 1987.
- [21] JOSHI, S.D.; SHRIKHANDE, S.S.; NAIK, S.N.; RANADE, S.S. Multiplicity of Tumours Induced in the Laboratory Animals by Ultraviolet (UVC) Irradiation. **Indian Journal of Animal Sciences**, 56 (7):736-743, 1986.
- [22] KAIDBEY, K.H.; KLIGMAN, A.M. Cumulative Effects from Repeated Exposure to Ultraviolet Radiation. **The Journal of Investigative Dermatology**, 76 (5):352-355, 1981.
- [23] KLIGMAN, L.H.; KLIGMAN, A.M. Histogenesis and Progression of Ultraviolet Light-Induced Tumors in Hairless Mice. **Journal National Cancer Institute**, 67 (6):1289-1298, 1981.
- [24] KNASEK, R.A.; LIU, S.C. Effects of Dietary Essential Fatty Acids on Murine Mammary Gland Development. **Cancer Research**, 41 (9):3750-3751, 1981.
- [25] LAVIK, P.S.; BAUMANN, C.A. Dietary Fat and Tumor Formation. **Cancer Research**, 1 (3):181-187, 1941.
- [26] LEVER, W.F. y SCHAUMBURG-LEVER, G. **Histopatología de la Piel**. Editorial Intermédica: 509-529. 1991.
- [27] MARKS, R.; RENNIE G. Malignant Transformation of Solar Keratoses to Squamous Cell Carcinoma. **The Lancet**, 1:795-797, 1988.
- [28] Mc CAY, P.B.; KING, M.; PITHA, J.V. Evidence that the Effectiveness of Antioxidants as Inhibitors of 7,12-dimethylbenz (α) anthracene-induced Mammary Tumors Is a Function of Dietary Fat Composition. **Cancer Research**, 41 (9):3745-3748, 1981.
- [29] NEWBERNE, P.M. Dietary Fat, Immunological Response, and Cancer in Rats. **Cancer Research**, 41 (9):3783-3785, 1981.
- [30] PEREZ TAMAYO, R. **Principios de Patología**. Tercera Edición. Editorial Médica Panamericana. México, D.F: 410-411, 1990.
- [31] REEVE, V.E.; MATHESON, M.; GREENOAK, G.E.; CANFIELD, P.J.; BOEHM-WILCOX, CH.; GALLAGHER, C.H. Effect of Dietary Lipid on U.V. Light Carcinogenesis in the Hairless Mouse. **Photochemistry and Photobiology**, 48 (5):689-696, 1988.
- [32] ROGERS, A.E.; WETSEL, W.C. Mammary Carcinogenesis in Rats Fed Different Amounts Types of Fat. **Cancer Research**, 41 (9):3735-3737, 1981.
- [33] RUBIN, E. y FARBER, J.L. **Patología**. Editorial Médica Panamericana. México, D.F: . 155 y 1129. 1990.
- [34] SILVERSTONE, H.; TANNENBAUM, A. The Effect of The Proportion of Dietary Fat on the Rate of Formation of Mammary Carcinoma in Mice. **Cancer Research**, 10 (7):448-453, 1950.
- [35] SNAPP, R.H.; NIERDERMAN, D.J.; ROTHMAN, S. Experiments on The Theory of Photochemical Formation of Carcinogens From Skin Fats. **Cancer Research**, 10 (2):73-76, 1950.

- [36] SOBER, A.J.; BURSTEIN, J.M. Precursors to Skin Cancer. **Cancer**, 75 (2):645-649, 1995.
- [37] SORENSON, A.W.; STREET, J. The Need for Comprehensive Diet Studies to Assess The Relation of Lipids to Cancer. **Cancer Research**, 41 (9):3748-3749, 1981.
- [38] STABERG, B.; WULF, H.CH.; KLEMP, P.; POULSEN, T.; BRODTHAGEN, H. The Carcinogenic Effect of UVA Irradiation. **The Journal of Investigative Dermatology**, 81:517-519. 1983.
- [39] STRICKLAND, P.T.; BURNS, F.J.; ALBERT, R.E. Induction of Skin Tumors in the Rat by Single Exposure to Ultraviolet Radiation. **Photochemistry and Photobiology**, 30:683-688, 1979.
- [40] TANNENBAUM, A. The Genesis and Growth of Tumors. III. Effects of a High-Fat Diet. **Cancer Research**, 2 (7): 468-475, 1942.
- [41] TANNENBAUM, A. The Dependence of The Genesis of Induced Skin Tumors on the Caloric Intake during Different Stages of Carcinogenesis. **Cancer Research**, 4 (11):673-677, 1944.
- [42] URBACH, F.; FORBES, D.; DAVIES, R.E.; BERGER D. Cutaneous Photobiology: Past, Present and Future. **The Journal of Investigative Dermatology**, 67 (1):209-221, 1976.
- [43] VITALE, J.J.; BROITMAN, S.A. Lipids and Immune Function. **Cancer Research**, 41 (9):3706-3710, 1981.
- [44] WELSCH, C.W. Relationship between Dietary Fat and Experimental Mammary Tumorigenesis: A review and Critique. **Cancer Research**, 52:2040-2048, 1992.
- [45] WINKELMANN, M.D.; BALDES, E.J.; ZOLLMAN, P.E. Squamous Cell Tumors Induced in Hairless Mice with Ultraviolet-light. **Journal Investigation Dermatology**, 34:131-138, 1960.
- [46] WINKELMANN, R.K.; ZOLLMAN, P.E.; BALDES, E.J. Squamous Cell Carcinoma produced by Ultraviolet-light in Hairless Mice. **Journal Investigation Dermatology**, 40:217-224, 1963.