

Un enfoque global del cáncer y su curación

Edita Hernández Peralta, Gracia de Granados, Rebecca Williams
Universidad Central de Venezuela, Instituto Anatómico "José Izquierdo",
Sección de Microscopía Electrónica

A WHOLISTIC CANCER APPROACH AND ITS TREATMENT. HERNÁNDEZ E, DE GRANADOS G, WILLIAMS R

Keywords: Cancer. Diagnostic. Exfoliative cells. Anatomic-pathology.

English abstract: By changing the multiple aspects that lead to cancer: emotional and dietetic, with antioxidizing and regenerative diets, supplying the deficiencies, eliminating toxins, providing all the daily dietetic requirements of vitamins, enzymes, minerals, amino acids and essential fatty acids, the biochemistry of the organism can be changed.

This leads to the ultra structural change of the exfoliative cells of the buccal mucosa from the "Malignant Pattern" to the pattern of a healthy person; "Non Malignant Pattern" as proof of a cure of the disease. The concept, the prophylaxis, the therapeutics and the prognosis of cancer are changed and, as a systemic disease, it must be treated globally.

Palabras clave: Cáncer. Diagnóstico. Células exfoliativas. Anatomía patológica.

Resumen: Al cambiar los múltiples aspectos que llevan al cáncer: emocionales y dietéticos, con dietas antioxidantes y regenerativas, supliendo las carencias, eliminando toxinas, suministrando todos los requerimientos dietéticos diarios de vitaminas, enzimas, minerales, aminoácidos y ácidos grasos esenciales, se logra cambiar la bioquímica del organismo. Esto conlleva al cambio ultraestructural de las células exfoliativas de la mucosa bucal del "Patrón de Malignidad" al patrón de persona sana; "Patrón de No Malignidad", como prueba de curación de la enfermedad. Se cambia el concepto, la profilaxis, la terapéutica y el pronóstico del cáncer, que como enfermedad sistémica, debe ser tratada de una manera global.

128

Introducción

Por más de cuarenta años hemos indicado las "Dietas Regenerativas" a personas con diversas patologías: cuadros inflamatorios agudos como apendicitis, colecistitis, laberintitis, anexitis, artritis, enfermedades degenerativas y osteoporosis, hasta procesos tumorales y diversos tipos de cáncer. Observamos que los procesos inflamatorios, el dolor y los tumores, van disminuyendo hasta desaparecer.

La regeneración está evidentemente demostrada en las células exfoliativas de la mucosa bucal estudiadas con microscopio electrónico en el trabajo "Regeneración Celular y Cambios Alimentarios"¹⁸, al transformarse el Patrón Morfológico de Personas Cancerosas en el Patrón de Personas Sanas, cuando estas personas se someten voluntariamente a las "Dietas Regenerativas". Progresivamente van regenerándose todas las estructuras celulares alteradas y obser-

vadas en las células exfoliativas bucales de personas cancerosas hasta su total transformación, en el 100% de las células y en el 100% de los casos en relación directa con los cambios alimentarios.

El presente trabajo representa un compendio de diversos trabajos presentados desde 1969 en el "III Congreso Panamericano de Anatomía" y "I Congreso Venezolano de Anatomía"; los "Congresos Integrados de Cancerología", 1971; en el "I Congreso Latinoamericano de Microscopía Electrónica"¹⁵, 1972; Premio Sández de Medicina¹⁹, 1977 y otros¹⁶.

Por primera vez las células exfoliativas bucales fueron observadas con microscopio electrónico. Hasta entonces no había sido hecha una detallada descripción ultramicroscópica de la citología exfoliativa normal y patológica tanto bucal como vaginal porque no existían técnicas de microscopía electrónica para células exfoliativas. Se consideraba

que estas células al desprenderse "nacían a la investigación colpocitológica y mueren a la investigación electrónica", tal como lo expresó Bonilla Musoles³ en su libro "Ultraestructura del cérvix uterino". Los estudios ultraestructurales tanto de la mucosa bucal como vaginal han sido realizados con biopsias^{12,22,25,38,42,50} y Sirsat y Malve³⁷ han estudiado solamente la ultraestructura de la superficie de las células exfoliativas bucales y vaginales con técnicas de sombreado al carbón.

La existencia de cambios nucleares en las células exfoliativas de la mucosa bucal de personas con tumores malignos distantes e independientes de la boca, ha sido conocida desde 1961, con los primeros reportes de Nieburgs³¹ usando el microscopio de luz. Él encontró alteraciones de la cromatina en 34 de 47 pacientes con tumores malignos localizados en diversos sitios del organismo, distantes de la boca. Usó coloración de Fuelgen, específica para colorear

Correspondencia:
Edita Hernández
Qta. Sta. Eduvigis
Carrera 28-A. Entre calles 9
y 9A Barquisimeto
Estado de Lara. Venezuela

sólo los ácidos nucleicos, por tanto sólo es posible ver las siluetas de los núcleos que estos proyectan.

Nosotros logramos el procesamiento de las células exfoliativas para microscopía electrónica, y registramos esta técnica con el nombre "Can-Sist-Her".

Objetivo

Nos propusimos estudiar las células exfoliativas bucales de personas sanas y las células exfoliativas de personas con cáncer terminal, para determinar los patrones morfológicos no mostrados por la óptica de luz, con el objeto de observar si la regresión de tumores malignos en personas sometidas a "Dietas Regenerativas" conlleva modificaciones en el Patrón Morfológico de las células exfoliativas bucales.

Material y método

El material utilizado consistió en células exfoliativas de la mucosa bucal sana de 7 grupos de personas en condiciones exógenas similares, de ambos sexos y cuyas edades variaban entre 6 meses y 85 años.

Se estudiaron 7 grupos y se comprobó por citología con coloración de Papanicolau en todos los casos que la mucosa bucal era sana:

- Grupo I: de control, constituido por 300 personas sanas.
- Grupo II: 200 casos de mujeres con displasia grave de cuello uterino.
- Grupo III: 400 personas con tumores benignos.
- Grupo IV: 500 personas con diversos tipos de tumores malignos en fase terminal, diagnosticados por las técnicas conocidas radiológicas, citológicas, anatomopatológicas, etc., y localizados en diversos órganos excepto en la boca, tales co-

mo: tubo digestivo, sistema nervioso, aparato genital masculino y femenino, sistema óseo, sistema hematopoyético, etc. Todas estas personas, con la mucosa bucal sana. Ninguno de ellos fue sometido a cambios alimentarios.

- Grupo V: 300 casos de mujeres con carcinoma "in situ" de cuello uterino.
- Grupo VI: 1.500 casos de todos los tipos de cáncer, incluyendo "fase terminal", sometidos a cambios alimentarios. Este grupo incluía personas con leucemia mieloide y linfocitos agudos, linfoma y diversos tipos de tumores malignos, localizados en diferentes órganos: próstata, estómago, mamas, cuello y cuerpo uterino, ovario, recto, páncreas, huesos, hígado, cerebro, etc., con la mucosa bucal clínicamente sana. Después de tomada la muestra, los pacientes fueron sometidos a un régimen dietético regenerativo antioxidante eliminando las proteínas animales así como también las de soja y gluten, adaptando la dieta a cada persona, eliminando la contaminación alimenticia, suministrando los requerimientos dietéticos diarios, supliendo las carencias y eliminando toxinas. Esta dieta no difiere de lo que hoy propicia la Organización Mundial de la Salud, la cual incluye: frutas, legumbres, hortalizas, almendras, cereales integrales, semillas, alfalfa y trigo germinadas, adaptándose dicha dieta a cada persona. Suministramos un recetario con un 80% de alimentos crudos y un 20% de cereales integrales cocinados
- Grupo VII: 200 casos de personas en postoperatorio de tumores malignos. Se tomó muestra de las células exfoliativas

bucal antes de la intervención y en controles sucesivos para investigar si el Patrón Morfológico de la primera muestra se modifica después de la extirpación de tumores malignos.

Obtención de las muestras

Las células exfoliativas se obtuvieron por raspado suave de la mucosa bucal de las siguientes regiones: la cara profunda, cara mucosa de la región labial y geniana, surco gingivoyugal, y las encías o mucosas gingivales y el piso de la boca.

Se utilizaron 10 paletas de madera para cada individuo, lo cual recoge suficiente cantidad de muestra. Se tomó preferiblemente en ayunas para obtener abundante material y así facilitar el procesamiento para microscopía electrónica.

Fijación

Cada paleta es lavada en un frasco pequeño con buffer glutaraldehído al 2% con pH 7,4 a 4°C. Se guarda la muestra en nevera a 4°C por un lapso mínimo de 2 horas.

Centrifugación

Se procedió a centrifugar la muestra utilizando una ultracentrífuga a 25.000 r.p.m. durante una hora.

Deshidratación

Después de lavado con agua tridestilada, los fragmentos de 3 mm fueron deshidratados en series graduadas de alcohol etílico seguidos de óxido de propileno al 100% por 15 minutos, dos veces. La postfijación en ácido ósmico al 2% de acuerdo al método de Millonig²⁹.

Impregnación

La impregnación se realizó según Luft²⁴. Se deja la muestra en una mezcla de óxido de propileno y LX 112 (una resma soluble) en partes iguales, por un lapso no menor de 6 horas ni mayor de 24 horas.

Nos propusimos estudiar las células exfoliativas bucales de personas sanas de personas con cáncer terminal

Inclusión

Necesitamos solidificar el material para obtener cortes ultrafinos, para ello utilizamos la resma LX 112 y los agentes conservadores DDSA y NMA. Esta mezcla de monómeros líquidos se prepara el mismo día y se le agrega un acelerador de la polimerización, el DMP³⁰. Se vierte la mezcla en moldes de inclusión, los cuales no se adhieren a la resma, en casillas donde se coloca en material en pequeños fragmentos compactos de 1 mm, conteniendo las células exfoliativas previa-

mente identificadas las muestras en cada casilla. Para polimerizar se lleva a una estufa de 60°C durante 72 horas.

Cortes

Se realizan cortes ultrafinos obtenidos con un ultramicrotomo Reichert OM-U2, equipado con cuchillas de diamante. Fueron montados en rejillas y doblemente coloreados con acetato de uranilo y citrato de plomo. Al examinar con microscopio electrónico se tomaron microfotografías a 5.000 y 10.000 diámetros de magnificación.

Fotografías

Se copiaron las placas de microfotografías llevándolas a 15.000 y 20.000 aumentos.

Resultados

Grupo I

En este grupo de 300 personas sin ningún tipo de patología, encontramos el patrón morfológico de las células exfoliativas de la mucosa bucal de persona sana. Clasificamos en tres tipos las células

observadas en el grupo control:

Células Superficiales

Éstas son aplanadas, con borde celular irregular y unos pocos hemidesmosomas; contienen en el citoplasma solamente el citoesqueleto, y conservan su distribución regular y su estructura fina. No se observa organelas ni gránulos de melanina. En la mayoría de ellas no se observan gránulos de glucógeno, sin embargo, en algunas células se observaron unos pocos en la zona perinuclear. Los núcleos son de forma alargada, de

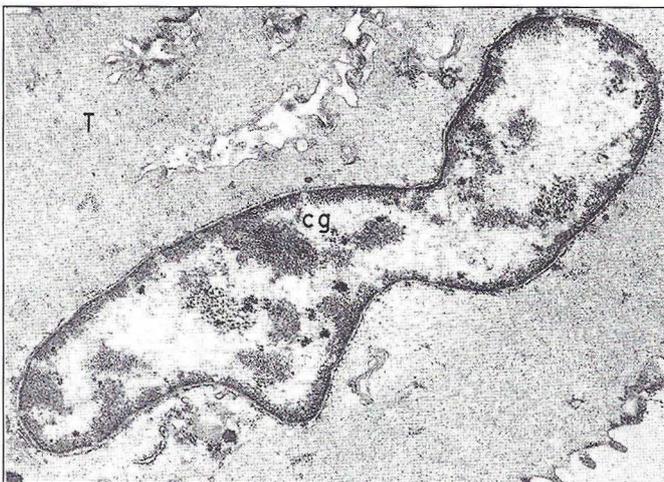


Figura 1. Célula exfoliativa del epitelio bucal correspondiente a la capa superficial de un individuo sano. El núcleo es alargado y contiene gránulos de cromatina regulares. Los microfilamentos finos, regularmente distribuidos en el citoplasma. x15.000

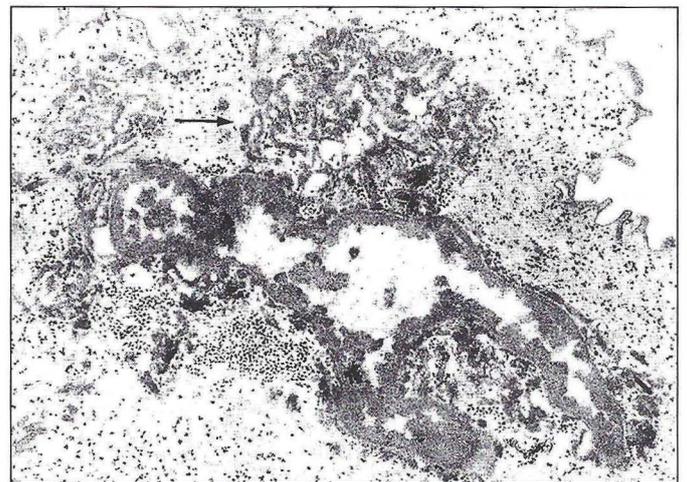


Figura 3. Célula epitelial de la mucosa bucal de una mujer de 50 años con carcinoma de mama, metástasis pulmonares y nódulos linfáticos. La irregularidad de la membrana nuclear se observa aposentada sobre la superficie nuclear. x17.000

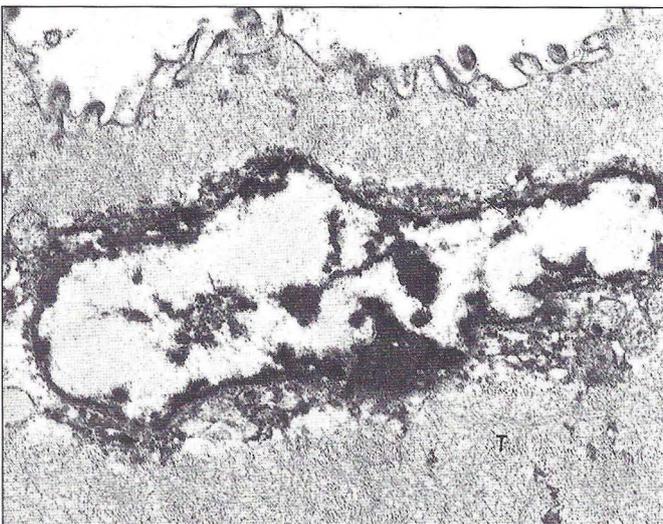


Figura 2. Célula exfoliativa de la mucosa bucal de un hombre de 65 años con carcinoma de estómago. Se observan microfilamentos (T) abundantes, gruesos y muy electrodensos en el citoplasma. La membrana nuclear está muy alterada. x17.000

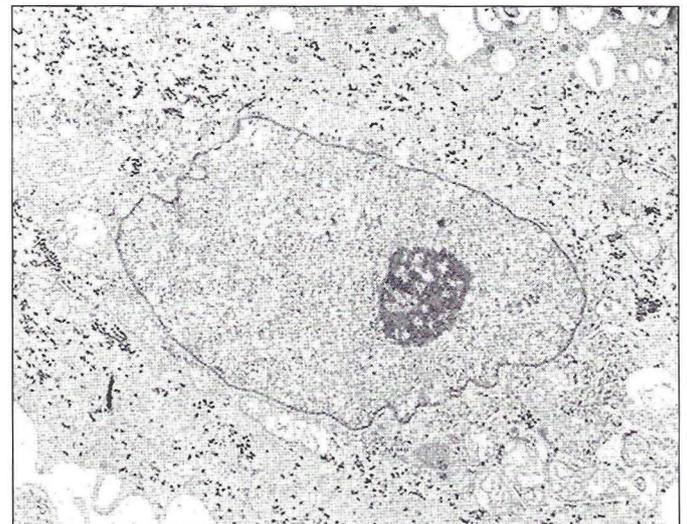


Figura 4. Célula exfoliativa parabasal de la mucosa bucal de un individuo del grupo control de personas sanas. En el citoplasma se observan microfilamentos finos y regularmente distribuidos con algunos gránulos de glucógeno. Se destaca el nucleolo y el núcleo con la cromatina uniforme. x15.000

contornos irregulares y con una fina doble membrana, dejando una cisterna regular y sin alteraciones entre ellas. Los gránulos de cromatina uniformes, acumulados en la periferia o localizados en la zona central del núcleo (Figura 1).

Células Intermediarias

Son menos aplanadas, en la membrana plasmática unos pocos hemidesmosomas y microvellosidades estaban presentes. No se observó ninguna diferencia entre el citoplasma de estas células y las células superficiales. El núcleo es de forma ovalada, con la cromatina más uniformemente distribuida y una membrana nuclear bien preservada.

Células Parabasales

El tamaño de estas células es más pequeño que los dos tipos descritos previamente. Presentan un núcleo central redondeado, con gránulos finos, regulares en tamaño y distribución. Las membranas citoplasmática y nuclear presentan una superficie lisa y regular sin alteraciones. El citoplasma presenta los microfilamentos finos, regularmente distribuidos como en las células de las capas superficiales e intermediarias. Una sustancia amorfa está presente fuera de las células, así como también unas estructuras electrodensas, redondeadas, rodeadas de una doble membrana, que fueron identificadas como bacterias (Figura 4).

Grupo II

Estudiamos el grupo de mujeres con displasia grave de cuello uterino, para determinar si las alteraciones ultraestructurales preceden al cáncer y describir las posibles alteraciones ultraestructurales de sus células exfoliativas bucales. En este grupo encontramos las mismas características ultraestructurales de las células exfoliativas bucales descritas en el grupo control de personas sanas, correspondiendo el patrón morfológico en ambos grupos al "Patrón de No Malignidad".

Grupo III

En las personas con tumores benignos encontramos un

patrón morfológico igual al del grupo de personas sanas. Estos tres grupos, I, II, III, constituyen un mismo patrón morfológico: "Patrón de No Malignidad".

Grupo IV

En el material obtenido de una cavidad bucal sana, de pacientes con evidencia clínica e histológica de malignidad en otros sitios del organismo, es imposible distinguir los tres tipos de células descritos previamente en el grupo control, existiendo en cambio un singular grupo pleomórfico de células, las cuales presentan el siguiente patrón morfológico: borde celular irregular, con numerosas proyecciones citoplasmáticas, la membrana celular exhibe áreas focales de engrosamiento. Unos pocos hemidesmosomas están también presentes. Un incremento de número de gruesos microfilamentos llena casi completamente el citoplasma. Los gránulos de glucógeno están ausentes, excepto en uno de los casos examinados, donde fueron observados en la zona perinuclear de algunas células. Hay un marcado pleomorfismo del núcleo, el cual presenta una superficie irregular con grandes invaginaciones. La envoltura nuclear aparece alterada con separación de ambas membranas en ciertas zonas en las que ésta es irregular y presenta proyecciones hacia el ensanchado espacio interpuesto entre ellas. Algunas veces las irregularidades de la membrana aparecen como masas aglutinadas sobre la superficie nuclear. La heterocromatina en grumos, irregularmente distribuida en el núcleo, deja espacios intercromatínicos claros, de forma y tamaño variables, e irregularmente distribuidos dentro del núcleo. Se observan también en este grupo bacterias, hongos y...

Grupo V

Se estudiaron las células exfoliativas bucales de un grupo de mujeres con carcinoma in situ de cuello uterino, diagnosticado por citología y biopsia, con el objetivo de investigar en qué período de la evolución de la enfermedad

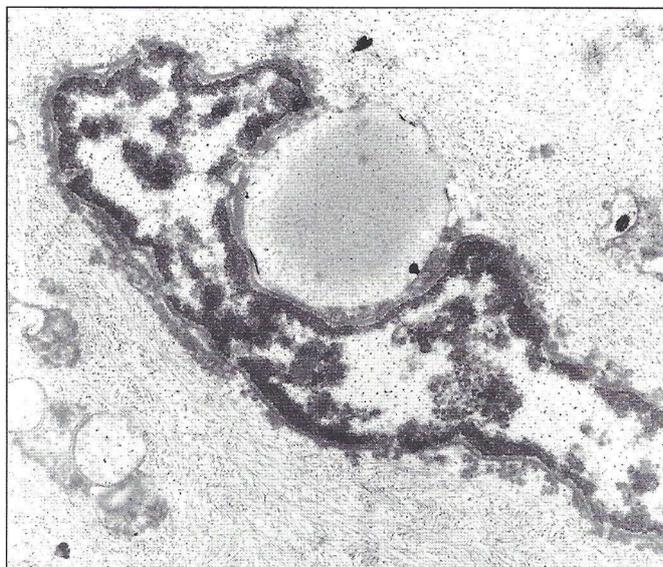


Figura 5. Célula exfoliativa de la mucosa bucal de una mujer de 32 años con embarazo gemelar de dos meses con un fibrohistiocitoma maligno infiltrante en región inguinal. Se observan los microfilamentos abundantes y muy electrodensos. Alteraciones en la membrana nuclear y de la cromatina que se observa en grumos dispersos irregulares y hacia la periferia. x15.000

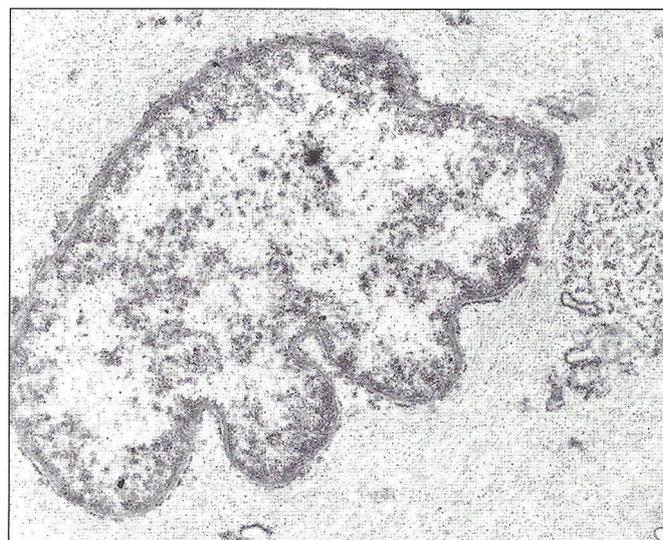


Figura 6. Célula de la mucosa bucal de la misma mujer después de cumplir un régimen dietético regenerativo. Se observa regeneración de la membrana nuclear regular y la cromatina con sus gránulos finos y regularmente distribuidos. x15.000

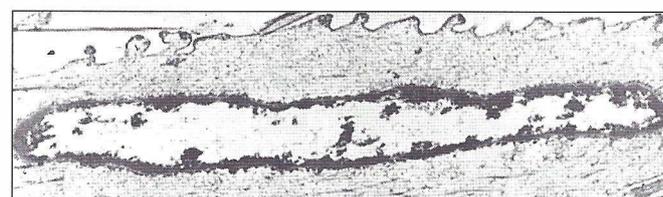


Figura 7. Célula exfoliativa bucal de una mujer con carcinoma "in situ" de cuello uterino. En el citoesqueleto se observan cúmulos de microfilamentos irregulares electrodensos. La membrana nuclear alterada y adosada la cromatina a su cara interna. El núcleo casi vacío de cromatina con grumos dispersos. x15.000

aparecen las alteraciones en las células exfoliativas bucales. Encontramos las mismas alteraciones nucleares y citoplasmáticas del grupo de cáncer avanzado (Grupo V), no existiendo ninguna diferencia en el patrón morfológico de ambos grupos, correspondiendo al "Patrón de Malignidad" (Figura 7).

Grupo VI

Los 1.500 pacientes cancerosos, incluyendo fase terminal, que cumplieron un régimen dietético regenerativo, fueron clasificados en tres grupos de acuerdo a su forma de cumplir la dieta:

Grupo A

Aquellos que cumplen la dieta de una manera sostenida. Aparecen células con regeneración de membrana, citoesqueleto y núcleo. La cromatina se va haciendo fina y regular, todas las estructuras celulares se van regenerando en porcentaje cada vez mayor, hasta llegar a constituir el patrón con características de personas sanas en el 100% de las células. (Figuras 5 y 6).

Grupo B

Aquellos que interrumpen la dieta después de un tiempo. Mientras se cumple la dieta observamos las mismas características descritas en el Grupo A: regeneración; correspondiendo con la clínica del paciente: los tumores malignos disminuyen de tamaño, desaparecen los síntomas, mejora el estado general. Al suspender la dieta reaparecen las alteraciones celulares similares a las de la primera muestra indicativas de malignidad. Al reiniciar la dieta, se observa nuevamente regeneración celular.

Grupo C

Los que no aceptan la dieta. No se observó ningún cambio en el patrón morfológico de malignidad.

Grupo VII

En los postoperatorios recientes (hasta los 5 años), el patrón morfológico de malignidad no se modifica. En los pacientes que tenían de 10 a

20 años de operados, se observó un patrón morfológico correspondiente al de las personas sanas del grupo control.

Discusión

Encontramos dos patrones morfológicos completamente diferentes:

"Patrón de No Malignidad": en tres de los grupos estudiados: En el grupo control de personas sanas, en el grupo con displasia grave de cuello uterino y en el grupo con tumores benignos. Caracterizados por una diferenciación celular que permite identificar la capa del epitelio a la cual pertenecen dichas células.

"Patrón de Malignidad": en dos de los grupos estudiados: En el grupo de pacientes con malignidad avanzada y en el grupo con carcinoma "in situ" de cuello uterino caracterizado por un gran pleomorfismo con marcadas alteraciones tanto nucleares como citoplasmáticas.

Citoesqueleto

Se encuentra una marcada diferencia en los microfilamentos de ambos grupos. Los del grupo control son finos y regularmente distribuidos, mientras que en el grupo con malignidad son abundantes, gruesos, electrodensos, y se aglutinan en paquetes de distribución irregular semejantes a los microfilamentos encontrados en las células de tumores malignos.

Por primera vez se observan en las células exfoliativas de la mucosa bucal sano de personas cancerosas alteraciones en las únicas organelas que contienen en su citoplasma: los microfilamentos que constituyen el citoesqueleto³⁰.

La hiperplasia de los microfilamentos jamás había sido observada en las células exfoliativas bucales ni en ninguna otra célula de tejido sano, sólo había sido observada en las células cancerosas provenientes de biopsias de tumores

malignos y con óptica de luz, es decir que la hiperplasia es tan marcada que los hace observables a baja resolución, y ocurre tanto a nivel de los microfilamentos de queratina que llenan todo el citoplasma como a nivel de los microfilamentos de actina relacionados con la membrana plasmática.

Se ha encontrado que en el proceso de transformación maligna la primera estructura celular en alterarse es el citoesqueleto, tal como lo demuestran los estudios de fenotipo de las células en dicho proceso siendo a la vez la modificación morfológica más notable. Cuando la célula adquiere las características de malignidad, lo primero que se modifica es el citoesqueleto. Es la más temprana alteración submicroscópica precursora de los subsiguientes cambios tanto morfológicos como bioquímicos en el proceso de transformación neoplásica.

Así, la célula cancerosa pierde las propiedades que le aporta el citoesqueleto, como la inhibición del movimiento por contacto, la inhibición de la proliferación dependiente de la densidad celular, la dependencia del anclaje de las células normales para proliferar; todas ellas relacionadas con la "corteza celular" por los filamentos de actina relacionados con la membrana plasmática.

Otra característica de las células transformadas por la alteración de su citoesqueleto, es la carencia de uniones en las hendiduras entre las células vecinas. Se ha reportado en numerosas investigaciones la importancia del citoesqueleto en las teorías relacionadas con la proliferación celular. Si el citoesqueleto participe en dicha proliferación, precedería a las otras estructuras en el proceso de transformación maligna y podría ser éste el sitio primario en el que actúan los agentes transformadores. Esto es, además, una manifestación morfológica de un proceso sistémico muy distante del tumor.

Si la proliferación de los microfilamentos de queratina

llega a ocupar todo el citoplasma, la célula se queratiniza y forma las leucoplasias, consideradas lesiones premalignas que tan frecuentemente se observan en la mucosa bucal.

Estamos mostrando, desde el epitelio bucal sano, la primera alteración submicroscópica de las células en su posible proceso de transformación maligna, siendo esto la manifestación de enfermedad sistémica de un tumor distante de la boca.

Alteraciones Cromatínicas

La alteración morfológica de la cromatina, observada en las células exfoliativas de pacientes con cáncer, podría ser debido a posibles cambios en la concentración de ácidos nucleicos asociados con la presencia de un proceso maligno. Cerecedo⁷, *et al.*, encontraron variaciones en el contenido de ácidos nucleicos en diversos órganos haciendo determinaciones bioquímicas en médula ósea, hígado y bazo, seguidas al trasplante de Murphy Strum Linfosarcoma, Jensen Sarcoma o Leucemia mieloide, en la región pectoral de animales de experimentación. Después de la regresión espontánea del tumor, la concentración de ácidos nucleicos retorna a su nivel normal. Nos parece lógico pensar que las alteraciones cromatínicas son la manifestación morfológica de cambios bioquímicos y que abre un amplio campo de investigación. Los radicales libres producen daños nucleares como fragmentación del ADN, mutaciones en el código genético y alteraciones de los mensajeros genéticos que transmiten y replican la información, llevando así al cáncer y las metástasis.

Las alteraciones de las células exfoliativas bucales de pacientes cancerosos encontradas en este estudio ultraestructural no son similares a las descritas en estados patológicos nutricionales, anemia^{3,4}, deficiencia de hierro¹⁷, influencias hormonales³⁶ y radioterapia²⁰. Estudios previos realizados con microscopio de luz por otros in-

vestigadores mostraron un patrón morfológico diferente, caracterizado por macronucleosis y multinucleación, sin pleomorfismo ni alteraciones de la cromatina. Nosotros hemos encontrado que las células exfoliativas de la mucosa bucal de pacientes con diagnóstico de anemia megaloblástica, macrocítica con aclorhidria y deficiencia de hierro, corresponden al patrón morfológico del grupo control de personas sanas: "Patrón de No Malignidad". El no haber encontrado el patrón morfológico del grupo de malignidad en ninguna otra enfermedad nos permite pensar en su utilidad como prueba específica para cáncer.

En el grupo en postoperatorio de tumores malignos comprobamos regeneración en aquellos pacientes con una sobrevida de 10 a 20 años, mientras que en las personas en postoperatorios recientes (menos de 5 años) no observamos dicha regeneración. Estos nos hace pensar en la utilidad del estudio de las células exfoliativas bucales para el control de pacientes tratados.

La transformación del patrón morfológico de las células exfoliativas bucales en aquellos pacientes que cumplen la dieta es indicativa de regresión de la enfermedad y regeneración correspondiéndose con la clínica del paciente: disminución gradual del tamaño del tumor hasta desaparecer, mejoría del estado general y desaparición gradual de los síntomas generales y locales. Al suspender la dieta reaparecen las alteraciones celulares similares a las de la primera muestra indicativas de malignidad. Al reiniciar la dieta, cambia nuevamente el patrón morfológico al de persona sana; en aquellos casos cuando la persona está incapacitada para cumplir la dieta, hace que sea imposible su regeneración y en los que la rechazan permanece invariable el "Patrón Morfológico de Malignidad". Esto sugiere que la alimentación es un factor determinante en la profilaxis y tratamiento del cáncer y que es posible cambiar su pronóstico.

Alteraciones en las membranas celular y nuclear

Las alteraciones de las membranas se pueden explicar por la peroxidación de lípidos que ocurre en las membranas celulares vivas a nivel de los lípidos poliinsaturados en los enlaces dobles entre algunos átomos de carbono, por medio del debilitamiento de los enlaces C-H de estos átomos de carbono. Dichos enlaces son vulnerables al ataque por radicales libres derivados del oxígeno. Las interacciones lípido-radical, generan peróxido inestable y reactivo, surgiendo así una reacción autocatalítica en cadena que ocasiona el daño extenso a membranas, organelos y a la célula en su totalidad. Esto también puede ocurrir en ciertos enlaces cruzados de proteínas. Asistimos a una gran catástrofe celular.

Factores Determinantes de la Catástrofe Celular

Estas observaciones nos llevaron al análisis de los factores determinantes de las alteraciones ultraestructurales de las células exfoliativas bucales: emoción y dieta. Ambos factores producen en el organismo la misma bioquímica, un gran estrés oxidativo por la liberación de radicales libres, los cuales alteran todas las estructuras celulares hasta llevar al cáncer.

Emoción

Es fundamental el cambio de emociones generadoras de radicales libres, que inhiben el sistema inmunológico, por emociones que lo estimulan. Encontramos en las personas con cáncer emociones desequilibrantes: estrés y sufrimiento crónicos, duelo, rechazos, deseos, celos, odio, rencor, ira, ansiedad y frustración, que deben ser sustituidos por emociones equilibrantes: amor, bondad, caridad, agradecimiento infinito. Hoy en día la conexión entre emoción, sistema nervioso y sistema inmunológico está claramente demostrada. Las emociones actúan sobre el hipotálamo, y éste sobre

todas las glándulas endocrinas, a través de su acción a nivel de las suprarrenales, por medio de los corticosteroides que estimula o inhibe el sistema inmunológico de acuerdo al tipo de emoción. Aplicamos a las personas enfermas técnicas para cambiar su mente, sus emociones y su dieta a través de la comprensión y la convicción. Mostramos a cada persona los mecanismos que pone en juego para generar su enfermedad y las enseñamos a generar salud, cambiándoles sus conceptos y puntos de vista, cambiándoles el sentimiento y cambiándoles su psicología. Aunque es imposible extendernos en ello en este trabajo, esto es eficaz en el proceso de curación y le dedicamos todo el tiempo necesario a cada persona para lograrlo. El sistema nervioso se comunica directamente con las células del sistema inmunológico por medio de neurotransmisores que actúan a nivel de los receptores de las células del sistema inmune para estimularlas o inhibirlas de acuerdo al tipo de emoción. Se han observado en micrografías electrónicas terminaciones nerviosas que llegan directamente a la pared capilar para conectarse con las células del sistema inmunológico. Podemos cambiar la bioquímica de nuestro organismo y estimular el sistema inmunológico al cambiar las emociones desequilibrantes por emociones equilibrantes.

Dieta

1. Analizamos la dieta habitual del hombre y sus posibles errores alimentarios.
2. La composición de sus alimentos.
3. Los requerimientos dietéticos diarios.
4. Diseñamos las "Dietas Regenerativas"
5. Estudiamos la Bioquímica de las "Dietas Regenerativas"

Las "Dietas Regenerativas" son:

Se encuentra una marcada diferencia en los microfilamentos de ambos grupos

La alteración morfológica de la cromatina, podría ser debido a posibles cambios en la concentración de ácidos nucleicos

- Antioxidantes y desintoxicantes
- Ricas en potasio y pobres en sodio
- Ricas en fibra
- Pobres en colesterol
- Restablecen el equilibrio ácido-básico
- Regeneran las estructuras celulares alteradas
- Cubren todos los requerimientos dietéticos de: ácidos grasos esenciales, aminoácidos esenciales, vitaminas, minerales y enzimas
- Suplen todas las carencias
- Regeneran todos los tejidos

Bioquímica de las Dietas Regenerativas

Factores determinantes de la transformación del Patrón Morfológico de las Células Exfoliativas Bucales

Ácidos Grasos Esenciales y el Estrés Oxidativo Ácidos Grasos Esenciales (AGE)

Los ácidos grasos esenciales (AGE) son los precursores de las prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos, los cuales son reguladores vitales, ya que controlan cada célula y cada órgano, segundo a segundo. Son biológicamente muy potentes en pequeñas cantidades.

Son los ácidos linoleico y linolénico que no pueden ser sintetizados por el organismo humano ni por los animales, así son considerados esenciales por ser preciso adquirirlos de los alimentos. Son de procedencia vegetal porque la transformación del ácido oleico a linolénico sólo ocurre en las plantas y nunca en los vertebrados²³. Ningún vertebrado los produce. Por lo tanto es importante la ingesta de linaza, almendras, arroz integral, maíz, germen de trigo,

brócoli, repollo de Bruselas, alfalfa, lechuga y perejil (por su contenido en ácidos grasos esenciales), incluidos todos en las "Dietas Regenerativas".

Contenido de ácidos grasos esenciales en los alimentos:

Incluimos todos estos alimentos en las "Dietas Regenerativas" por ser muy importante su ingesta.

Los ácidos linoleico y gamma linolénico pueden convertirse en otros ácidos poliinsaturados, los cuales dan origen a prostaglandinas de las series I y III que producen efectos compensatorios para restablecer el equilibrio alterado por las prostaglandinas de la serie II²³.

Metabolismo del Ácido Araquidónico

Los fosfolípidos de la membrana celular por acción de la fosfolipasa generan ácido araquidónico y 5-HPETE, éste a su vez genera los leucotrienos A₄, C₄, D₄ y E₄. Los leucotrienos C₄ y D₄ provocan vasoconstricción, broncoespasmo y aumento de la permeabilidad vascular.

La enzima fosfolipasa actúa sobre los fosfolípidos de la membrana celular generando ácido araquidónico que por acción de la ciclooxigenasa produce prostaglandinas de la serie II (D₂, E₂, F₂, H₂, G₂) que tienen efecto vasodilatador potenciando el edema. La prostaglandina I₂, además de la vasodilatación, aumenta la agregación plaquetaria. El tromboxano A₂, por su parte, posee ambos efectos también.

¿Qué son las Prostaglandinas?

Son ácidos grasos no saturados que tienen 20 átomos de carbono en anillos de 5 carbonos. Las prostaglandinas de la serie II se derivan de los ácidos grasos esenciales por vía del ácido araquidónico y las de la serie I y III por vía de los ácidos linoleico y linolénico. Son activas en muy pequeñas dosis y su vida media es de aproximadamente 2

segundos. Son reguladoras de la acción de las hormonas y su nombre se debe a que se descubrieron en la próstata. En 1930 Kurzrok observó que el semen humano era capaz de contraer y relajar el útero humano.

Euler y Goldblatt, independientemente, encontraron que el sitio de origen presumible de la sustancia que producía tales efectos era la próstata, y se le dio el nombre de prostaglandinas. En 1960 Bergtrom y Sjövell aislaron las primeras prostaglandinas puras (E₁ y E₂).

Se dividen en tres subgrupos:

- Sub-grupo I: Sintetizadas a partir del ácido linoleico.
- Sub-grupo II: Sintetizadas a partir del ácido araquidónico.
- Sub-grupo III: Sintetizadas a partir del ácido ecosapentaecoico.

Pueden ser sintetizadas en todos los tejidos a excepción del glóbulo rojo, pero se producen principalmente en el cerebro, pulmón, vasos sanguíneos, tracto gastrointestinal, riñones, útero y plaquetas.

Se clasifican en A, B, C, D, E, F, G, H, e I, derivadas de cada sub-grupo.

Los depósitos de fosfolípidos, mediante estímulos físicos, químicos y hormonales, liberan ácidos grasos para sintetizar localmente las prostaglandinas, las cuales designaremos como Pg.

La biotransformación iniciada a expensas del ácido araquidónico va accionada por la enzima prostaglandina sintetasa, en presencia del cofactor "glutation reducido", la enzima ciclo-oxigenasa incorpora oxígeno como anión superóxido (O₂) para formar la PgG₂ (Hidroxiendoperóxido).

La segunda etapa requiere glutatation-reductasa para formar PgH₂, de la cual se de-

rivan la Pgl₂ (Prostaciclina) y el Tromboxano A₂ (TxA₂). De la PGG₂ se derivan las Pgd₂, PGE₂ y Pgf₂ alfa, dependiendo de la mayor o menor actividad de las enzimas en un tejido dado. (reductasa, isomerasa, prostaciclina sintetasa). En las plaquetas se forman Tromboxanos, tanto el TxA₂ como el TxB₂, que se obtiene por conversión del TxA₂ que es más estable. También en ellas se forman las PGG₂ y Pgh₂ que producen agregación irreversible de plaquetas y contracción del músculo liso por disminución de los niveles de AMP cíclico. La segunda vía de generación de prostaglandinas es catalizada por la enzima lipo-oxigenasa y conduce a la producción de diversos epóxidos o ácidos hidroxiendoperóxidos. Así, en los leucocitos polimorfonucleares se produce 5 HPTE y en las plaquetas el 15 HPTE, ambos pueden ser convertidos en leucotrieno A₄ (LTA₄), y éste a su vez por hidrólisis enzimática convertido en LTB₄, potente mediador de la función leucocitaria. Todos ellos, prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos ejercen efectos quimiotácticos sobre los polimorfonucleares, pero el más activo es el LTB₄, que es un conocido mediador del dolor, así observamos que el dolor desaparece en los pacientes que cumplen las "Dietas Regenerativas", aún en aquellos casos en los que el dolor no ha cedido con potentes analgésicos.

Funciones de las Prostaglandinas

1. Regulan los niveles de AMP cíclico y GMP cíclico que median los efectos vasoconstrictores de la Pgf₂ alfa y los vasodilatadores de la PGE₂ respectivamente, como se muestra:

Pgf ₂ α	GMPC	vasoconstricción
PGE ₂	AMPC	vasodilatación

2. Aumentan las concentraciones de calcio intracelular, produciendo despolarización, estimulando así la contracción muscular.

3. En el Sistema Nervioso Central:

- Las Pgf₂α y PGE₁ producen excitación de la célula nerviosa y la PGE₂ a causa inhibición.
- La Pgf₂α también produce convulsiones al aumentar los niveles de GMPC

Mi experiencia clínica al tratar epilépticos y disrritmias cerebrales es la disminución en la frecuencia e intensidad de las convulsiones al dar las "Dietas Regenerativas", eliminando todas las proteínas animales, suministrando los requerimientos dietéticos diarios con almendras, trigo germinado, harina de trigo integral, jugos de hortalizas, contribuyendo a la desintoxicación del sistema nervioso.

4. En el Sistema Reproductor: las Pgf₂α producen aborto por bloqueo de la progesterona. Además aumentan el tono uterino y producen contracciones de las trompas de Falopio.

5. En el Sistema Respiratorio: las Pgf₂α, PGG₂, Pgh₂ y el TxA₂ desencadenan broncoconstricción y las PGE₁, PGE₂ y Pgl₂ (Prostaciclina), producen broncodilatación.

6. En las Plaquetas la Pgh₂ y el TxA₂ así como la PGE₂ en altas concentraciones, estimulan la agregación plaquetaria al disminuir el AMPc.

La Pgl₂ y la PGE₂ en bajas concentraciones aumentan el AMPc y así inhiben la agregación plaquetaria. La agregación plaquetaria es pues regulada por el equilibrio entre dos sistemas generadores de prostaglandinas y tromboxanos. Al recibir un estímulo, las plaquetas producen Pgh₂, que si permanece dentro de la plaqueta se transforma en TxA₂, y disminuye los niveles de AMPc, promueve agregación plaquetaria e induce vasoconstricción. Si el TxA₂ sale de la plaqueta se convierte en Pgl₂ en la pared del vaso sanguíneo, inhibe la agregación plaquetaria e induce vasodilatación.

7. En el crecimiento celular: la PGE₁ estimula la adenil-ciclasa, aumenta el AMPc y ADN, aumenta la síntesis proteica y promueve la cicatrización, mientras que la Pgf₂α produce el efecto contrario.

8. En la Respuesta Inflamatoria: la PGE produce liberación de histamina y así dilatación de las arteriolas y aumento de la permeabilidad vascular. Participa en el proceso inflamatorio de la artritis reumatoide ya que se encuentra aumentada en el líquido sinovial de estos pacientes.

9. Dolor: el LTB₄ producido por la vía de la lipoxigenasa es un conocido mediador del dolor al activar los nociceptores aferentes primarios. Es importante destacar la supresión del dolor e inflamación que se produce al ingerir linaza, almendras, arroz integral, alfalfa y vegetales verdes, por su alto contenido de ácidos linoleico y linolénico, precursores de las prostaglandinas E₁ de efecto antiinflamatorio y analgésico.

10. Fiebre: la PGE es el más potente pirógeno, y por ello su inhibición reduce la fiebre.

11. La vasoconstricción y la vasodilatación periférica también están reguladas por las PGE₁, PGE₂ y Pgl₂: producen caída de la resistencia vascular periférica y aumento del AMPc, condicionando vasodilatación.

La Pgf₂α y el TxA₂ son vasoconstrictores periféricos, aumentan los niveles intracelulares de calcio y potencian la despolarización y contracción de la célula muscular lisa al incrementar el GMPC.

12. Sistema Nervioso Autónomo: la PGE inhibe la respuesta adrenérgica. La Pgf₂α estimula la misma respuesta, siendo ambas antagonicas en sus efectos para producir equilibrio o desequilibrio de acuerdo a la síntesis de cada una.

13. Riñón: la PGE₂ regula el flujo sanguíneo renal, aumenta la perfusión renal, la liberación de renina, la tasa de filtra-

Las alteraciones de las membranas se pueden explicar por la peroxidación de lípidos que ocurre en las membranas celulares

ción glomerular, y la excreción de sodio y agua. Las angiotensinas, bradiquinina y furosemina liberan el araquidonato, para ser oxidado por dos vías:

- Por la ciclooxigenasa, dando sucesivamente PgG_2 , PgH_2 , PgI_2 , PgF_2 y TxA_2 , en el glomérulo renal, arteriolas, túbulos colectores y células intersticiales.
- Por la vía citocromo P450 en el túbulo proximal y Asa de Henle. Hay dos receptores renales, el del TxA_2 y PgH_2 que producen contracción del músculo liso y disminución de la liberación de renina, y otro para la prostaciclina (PgI_2) que produce vasodilatación y estimula la liberación de renina.

La angiotensina II y la norepinefrina activan la fosfolipasa A_2 en las arteriolas renales para producir PgI_2 que modula la vasoconstricción renal al dilatar la arteriola aferente, y en las células de la médula estimulan la síntesis de PgE_2 que disminuye la reabsorción de sodio en el asa de Henle y antagoniza el efecto antiurético de la vasopresina.

14. En el Aparato Digestivo: la PgE_2 actúa sobre las células secretoras, reduciendo su activación por la histamina y disminuyen el volumen, acidez y contenido de pepsina de la secreción gástrica. La PgE_2 aumenta la producción y liberación de moco y bicarbonato, estimula la proliferación y migración celular a lo largo de la membrana basal, aumenta la síntesis de fosfolípidos en la mucosa, con engrosamiento de la capa hidrofóbica y estimula el transporte de agua y electrolitos desde la luz intestinal.

La materia prima para la síntesis de prostaglandinas de la serie II, con marcado efecto proinflamatorio y de dolor, es el ácido araquidónico el cual proviene de carnes, huevos, pollo, pescado, leche y sus derivados, así al no ingerirlos eliminamos un factor generador de procesos inflamatorios.

Entre las prostaglandinas de la serie I se encuentra la

PgE_1 , cuyos efectos sobre la salud son: dilatación de los vasos sanguíneos, descenso de la presión arterial, inhibición de la trombogénesis, inhibición de la síntesis de colesterol, inhibición de la inflamación, activación de los linfocitos T, inhibición de la proliferación celular anormal, inhibición de la agregación plaquetaria, regulación de la liberación y acciones de ciertos neurotransmisores, acción similar a la insulina pudiendo potenciar sus efectos, regula producción de lágrimas y saliva, puede regular los efectos de estrógenos, progesterona y prolactina en la fase luteínica del ciclo menstrual.

Las prostaglandinas de la serie III reducen los triglicéridos y el colesterol en la sangre, las de la serie II inhiben el sistema inmunológico, aumentan la formación de trombos, provocan vasoconstricción y median los procesos inflamatorios.

Los ácidos grasos esenciales participan en la síntesis de tejidos normales y su deficiencia impide la adecuada cicatrización. Tienen un importante papel en la reproducción y la lactancia y protegen contra las radiaciones. Previenen la pérdida excesiva de agua evitando la permeabilidad capilar. Disminuyen los niveles de triglicéridos y colesterol, y hacen descender las lipoproteínas de baja densidad (LDL) que transportan el colesterol desde el hígado hasta las arterias, al tiempo que preservan los niveles de HDL que devuelve al hígado el exceso de colesterol. Son elementos constitutivos de las membranas celulares, y son muy importantes en los linfocitos T y B en su rol en el sistema inmunológico. Desinflan rápidamente y no son esteroides, calman el dolor, bloquean las reacciones alérgicas y promueven la vasodilatación. Los asmáticos se favorecen de su efecto antiinflamatorio y broncodilatador. Evitan la formación de trombos y reducen la incidencia de retinopatía y neuropatía diabética. Destruyen las células cancerosas tanto "in vitro" como "in vivo" y en cambio no destruyen las células sanas.

Metabolismo de las Prostaglandinas:

Estrés Oxidativo

Es el resultado de la pérdida del equilibrio entre los factores generadores y depuradores de radicales libres. Al romperse este equilibrio a favor del exceso de radicales libres, se desencadenan procesos que van desde la inflamación hasta el cáncer, causando una catástrofe a nivel celular que observamos en las micrografías electrónicas de las células exfoliativas bucales.

Ya hemos mencionado que el organismo humano es el resultado del equilibrio del infinito número de elementos que lo integran. Nos referiremos ahora a otro de ellos: el balance fisiológico normal entre la generación de estrés oxidativo y los factores de defensa antioxidante.

Dicho equilibrio conlleva a la salud del individuo. La pérdida del equilibrio entre estos dos factores a favor del primero, ocasiona la pérdida de salud.

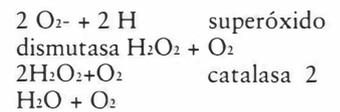
Los elementos implicados en este proceso son los radicales libres:

- Radical Superóxido: O_2^- .
- Radical Peróxido de Hidrógeno: H_2O_2 que genera el radical Hidroxilo OH^- .

Radical Superóxido

Es muy importante para la célula que la molécula de oxígeno se reduzca completamente en dos moléculas de agua, aceptando cuatro electrones. Si el oxígeno se reduce sólo parcialmente, aceptando dos electrones se produce el peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Si el oxígeno acepta sólo un electrón, el producto es el radical superóxido (O_2^-). Tanto el peróxido de hidrógeno como el superóxido son extremadamente tóxicos para las células porque atacan a los ácidos grasos insaturados presentes en los lípidos de las membranas y alteran su estructura. Las células aeróbicas se protegen a sí mismas frente al superóxido por acción de la enzima superóxido dismutasa, que contiene metal y

que convierte el radical superóxido en peróxido de hidrógeno, el cual es convertido a su vez por la enzima catalasa en agua y oxígeno, según las siguientes reacciones:



¿Qué es un Radical libre?

En casi todos los átomos los orbitales de electrones están llenos con pares de electrones que giran en direcciones opuestas, anulando mutuamente su reactividad físico-química. Un radical libre es una especie química que contiene un electrón único, impar en la órbita externa. En este estado, el radical es muy reactivo e inestable y en las células tienen reacciones con sustancias químicas orgánicas e inorgánicas (proteínas, lípidos, carbohidratos, etc.), particularmente con moléculas claves de las membranas y los ácidos nucleicos.

Más aún los radicales libre inician reacciones autocatalíticas mediante las cuales las moléculas con las que reaccionan se convierten también en radicales libres y así propagan la cadena de daño. Los radicales pueden iniciar su formación dentro de la célula por absorción de radiación (luz ultravioleta, rayos x, etc.), en las reacciones de óxido-reducción que ocurren en los procesos fisiológicos normales o las que se derivan del metabolismo enzimático de sustancias químicas exógenas.

Algunos metales pueden donar electrones libres y catalizar la formación de radicales libres. Ejemplo: $Fe^{++} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{+++} + OH^- + OH^-$

Tienen efecto variado, por ejemplo, en presencia de oxígeno pueden causar peroxidación de los lípidos de las membranas de los organelos celulares, lesionando más frecuentemente el retículo endoplásmico, mitocondrias y otros componentes microsómicos.

El radical hidroxilo (OH^-) es, de todos los radicales libres el más reactivo y agresivo para la célula. La peroxi-

dación de lípidos es el proceso por el cual las grasas se hacen rancias cuando se refrigeran inadecuadamente y se exponen al aire. Este proceso también puede ocurrir en las membranas de las células vivas a nivel de sus lípidos poliinsaturados con enlaces dobles entre algunos átomos de carbono. Dichos enlaces son vulnerables al ataque de radicales libres derivados del oxígeno. La interacción lípido-radical, genera peróxidos que son inestables y reactivos y se desarrolla una reacción autocatalítica en cadena que ocasiona daño extenso a membranas, organelos y a la célula en su totalidad. También ocurren en los enlaces cruzados de proteínas, siendo los aminoácidos más lábiles la metionina, histidina, cistina y lisina, y al inactivar enzimas, especialmente aquellas con radical sulfhidrilo, causan estragos en todas las células. La interacción con ácidos nucleicos induce mutaciones en el código genético, que si no es reparado genera a su vez alteraciones celulares. Por ello encontramos en las micrografías electrónicas alteraciones en la cromatina, destrucción de la membrana celular y alteraciones del citoesqueleto que conllevan cambios del metabolismo celular y tisular. Los radicales libres destruyen las proteínas sulfhidrilo (SH), el colágeno, el ácido hialurónico y las enzimas celulares antioxidantes, produciendo la degeneración celular, esclerosis y fibrosis. Los radicales libres participan en la aparición de múltiples enfermedades crónicas de tipo inmunológico, reumáticas, cardiovasculares, hematológicas, neurológicas, endocrinológicas, respiratorias, dermatológicas genitourinarias, gastrointestinales y nefrológicas, así como también en enfermedades agudas inflamatorias e inmunológicas locales o sistémicas. Estimulan la cascada del ácido araquidónico y la producción de citoquinas proinflamatorias. Producen también daños nucleares, con fragmentación del ADN y mutaciones, alteración de los mensajeros genéticos que transmiten y replican información, llevando así al cáncer y las metástasis. Los radicales libres median

las reacciones inflamatorias y están implicados en todas las enfermedades causadas por el estrés oxidativo. Juegan un importante rol en gran variedad de sistemas reguladores del organismo. En la inflamación son segundos mensajeros y mediadores de la destrucción de los tejidos, participando en todos los mecanismos celulares tumorales.

Son mediadores de la inflamación, y en estos sitios se incrementan al generarse en leucocitos, macrófagos tisulares y alveolares y en fibroblastos. Entre los mediadores de la inflamación estimulados por los radicales libres se destacan los factores agregantes plaquetarios y las citoquinas: factor de necrosis tumoral, interleuquinas, interferón gamma, factores estimulantes de macrófagos y granulocitos y leucotrienos. Por aumento de la muerte celular, pueden degenerar en procesos destructivos, cáncer, enfermedades autoinmunes, etc.

Mecanismo de Defensa Antioxidante

Los radicales libres son generados por:

1. Factores Internos:

Como la cadena respiratoria mitocondrial, la activación de neutrófilos, la transformación oxidativa de las prostaglandinas y la respuesta inflamatoria.

2. Factores Externos:

La alimentación, al ingerir sustancias como:

- Nitritos en los alimentos preservados: carnes, embutidos, enlatados, cubitos.
- Benzoaminopirenos y otros hidrocarburos aromáticos que se producen en la combustión de la materia orgánica, en el humo del tabaco y en las carnes asadas y a la parrilla, a la plancha o fritas.
- Ácido fosfórico, aditivo del azúcar refinado, gaseosas, lácteos, etc.
- Aflatoxinas de cereales contaminados con el hongo *Aspergillum*.
- Consumo de alcohol

- Excesiva exposición al oxígeno hiperbárico, ozono y sol.
- Medicamentos como las sulfas, acetaminofén, al-fametil-dopa.
- Quimioterapia y radioterapia
- Infecciones por virus y bacterias.
- Exposición a temperaturas extremas.
- Ejercicio físico extenuante y sedentarismo.
- Estrés psicológico.

Todos estos factores desencadenan cascadas de formación de radicales libres por la activación del oxígeno.

Consecuencias del Estrés Oxidativo

- Destrucción de la membrana celular por lipoperoxidación de los fosfolípidos de membrana citoplasmática, mitocondrial, nuclear y cromatina, así como alteraciones del citoesqueleto.
- Destrucción de las proteínas con radical sulfhidrilo, del colágeno, del ácido hialurónico y de las enzimas antioxidantes.
- Incremento y activación de polimorfonucleares, de mononucleares, de macrófagos y de la cascada del ácido araquidónico.

Se genera una reacción inflamatoria e inmunológica local o sistémica para neutralizar los mecanismos patógenos y así reparar el daño. Se puede mantener la inflamación aguda o crónica por déficit de mecanismos antioxidantes, generándose así enfermedades inflamatorias agudas, crónicas o degenerativas en cualquier órgano o sistema.

Mecanismos de Defensa Antioxidante

Están conformados por:

Mecanismos Endógenos:

Como las enzimas antioxidantes: superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa.

Los ácidos grasos esenciales participan en la síntesis de tejidos normales y su deficiencia impide la adecuada cicatrización

Inhibidoras de radicales libres como proteínas SAH, etc.

Mecanismos Exógenos:

Como los precursores de las enzimas antioxidantes: isotiocinatos, difenoles, isosafroles, ácido gálico, ácido alérgico, componentes sulfidrilo, componentes metálicos de enzimas antioxidantes, vitaminas A, C, E, B₁, B₂, B₆, B₁₂, manitol, ejercicios aeróbicos y eliminación del estrés.

Conclusiones

- Aportamos una nueva técnica para el estudio de las células exfoliativas con microscopio electrónico, creando así dos ramas de la citología:

- La citología submicroscópica bucal
- La citología submicroscópica vaginal.

- El patrón morfológico de las células exfoliativas de la mucosa bucal sana, obtenida de personas cancerosas, con tumores malignos distantes de la cavidad bucal, es completamente diferente del obtenido del grupo control. El grupo control presenta tres tipos de células que corresponden a las diversas capas del epitelio, mientras que el grupo de pacientes con tumores malignos muestra solamente un gran pleomorfismo, con marcadas alteraciones nucleares y citoplasmáticas. La existencia de una asociación entre procesos malignos y cambios característicos en un tejido distante y libre de invasión, podría ser la manifestación de un proceso sistémico que puede ser utilizada como ayuda diagnóstica.

- Un nuevo enfoque del cáncer como enfermedad sistémica abre nuevas posibilidades en su profilaxis, terapéutica, pronóstico y amplía el campo de investigación de esta enfermedad.

- Los resultados obtenidos en el grupo de postoperatorio de tumores malignos, propicia la utilización del estudio de las células exfoliativas bucales en controles sucesivos de pacientes tratados.

- Se establecen dos patrones morfológicos completamente diferentes:

Patrón de No Malignidad en tres de los grupos estudiados:

- Grupo de personas sanas.
- Grupo con displasia grave de cuello uterino.
- Grupo con tumores benignos.

Patrón de Malignidad en dos de los grupos estudiados:

- Grupo con carcinoma "in situ" de cuello uterino.
- Grupo con cáncer avanzado, incluyendo fase terminal.

Estos dos patrones morfológicos nos permiten:

- Hacer el diagnóstico de malignidad o no-malignidad en casos de tumores
- Hacer el diagnóstico diferencial entre carcinoma "in situ" displasia grave de cuello uterino, por presentar cada uno una patrón morfológico diferente, y
- Hacer el diagnóstico precoz de cáncer, por tener el mismo patrón de malignidad el grupo de carcinoma "in situ" y el de cáncer avanzado.
- Los cambios alimentarios conllevan una transformación del patrón morfológico de las células exfoliativas bucales. La regeneración gradual de todas las estructuras celulares va transformando el patrón de malignidad en un patrón de no-malignidad de personas sanas en el 100% de sus células, el cual se corresponde con la mejoría clínica de los

pacientes que cumplen la dieta. Esto nos permite hacer el diagnóstico de regeneración.

- La reaparición de las alteraciones en aquellos pacientes que suspendieron la dieta, la regeneración al retomarla, y la invariabilidad del patrón morfológico en los sujetos que la rechazan, sugiere que la dieta es un factor determinante en la profilaxis y tratamiento del cáncer, que es posible cambiar su pronóstico y que existe una relación directa entre regeneración celular y alimentación.

- La transformación del patrón morfológico de las células exfoliativas bucales en aquellos pacientes que cumplen la dieta, es indicativa de regeneración y regresión de la enfermedad, correspondiendo con la mejoría clínica del paciente.

- Con la invariabilidad del patrón morfológico en los sujetos que rechazan la dieta, con la reaparición de las alteraciones celulares al suspenderla y con la transformación del patrón morfológico indicativo de regeneración en los pacientes que cumplen la dieta, demostramos que la alimentación es un factor determinante en la profilaxis y terapéutica del cáncer y que es posible cambiar su pronóstico.

- Estamos mostrando por primera vez las alteraciones en el citoesqueleto hasta ahora sólo observadas en células malignas, y posiblemente la primera alteración submicroscópica celular del proceso de transformación maligna.

- Se abre un amplio campo de investigación tanto bioquímico como molecular para determinar los mecanismos que interactúan en el proceso de transformación maligna.

- Cambia el concepto de la enfermedad tal como lo expresa el jurado del Premio Sandoz de Medicina 1977: "Debido a su originalidad, a su extensa casuística y a los resultados obtenidos que propician el hallazgo de pruebas seguras para el diagnóstico del cáncer como enfermedad sistémica".

- Cambia la profilaxis del cáncer.

- Cambia la terapéutica del cáncer.

- Cambia el pronóstico de dicha enfermedad.

Sólo con un enfoque global del cáncer podemos cambiar los múltiples aspectos que lo generan y lograr su curación.

Agradecimientos

Agradecemos infinitamente a Dios por iluminar el sendero del servicio a través de este trabajo. A los coautores de este trabajo por su dedicación incondicional y mística de trabajo; sin su valioso aporte hubiese sido imposible su realización. A la Dra. Ana Grand por su valiosa colaboración. Al Sr. Eduardo Cholet por su colaboración al inicio de este trabajo. Al Sr. Raúl Colina por su valiosa ayuda.

Un especial agradecimiento a Yolanda Bartolomé por su asistencia técnica y valiosa colaboración en todos los años de trabajo.

Bibliografía

1. Albright JT. Electron Microscope studies of keratinization as observed in gingiva and cheek mucous. *Ann NY Acad Sci* 1960;5:451-61.
2. Blois MS. Phagocytosis of melanin particles by human epidermal cells in vitro. *J Invest Dermatol* 1968;50:336-7.
3. Boddington MM. Changes in buccal cells in the anaemias. *J Clin Path* 1959;12:222-7.

4. Boddington MM, Spriggs AI. The epithelial cells in megaloblastic anaemias. *J Clin Path* 1959;12:228-34.
5. Bonilla-Musoles. Microscopía Electrónica del cérvix uterino. Valencia: Editorial Facta, 1969;40.
6. Crawson R. Cytological diagnosis of oral cancer. *British Dental J* 1959;108:294-8.
7. Cerecedo LR, Bresnick E, Shubert ET. Tumor host relations during development and after regression of the tumor. *Arch Biomed Biophys* 1959;83:44-53.
8. Fischman SL. Cytology chances during experimental carcinogenesis". *Acta Cytol* 1966;10:289-95.
9. Frithiof L, Wersall J. A highly ordered structure in keratinizing oral epithelium. *J Ultrastruct Res* 1965;12:371-9.
10. Frithiof L. Ultrastructural changes in the Plasma membrane in human oral epithelium. *J Ultrastruct Res* 1967;32:1-17.
11. Graham JH, Helvig FB. Bowen's disease and its relation to systemic cancer" *AMA Arch Dermat Syph* 1959;80: 133-59.
12. Hashimoto K, Groes BG, Lever WF. The structure of the skin of human embryos. I. Formation of the intraepidermal eccrine duct. *J Invest Der* 1965;45:139-51.
13. Hashimoto K, DiBella RJ, Shklar G. Electron microscopic studies of the normal buccal mucous. 1966;47:512-25.
14. Herson P, Garvin P, Jennings R. Finestructural changes produced in rat liver by partial starvation. *Am J Path* 1964;45:157-81.
15. Hernández E. Ultraestructura of exfoliative cells from the buccal mucous membrane of cancerous person. *Rev Mic Elect* 1972;1:130-1.
16. Hernández E. Alteraciones submicroscópicas de las células exfoliativas de la mucosa bucal en pacientes con cáncer avanzado, carcinoma "in situ" y displasia grave de cuello uterino" Primeras Jornadas Venezolanas de Microscopía Electrónica, 1984.
17. Hernández PE, Granados G. Regeneración Celular y Cambios Alimentarios. Demostración Ultramicroscópica. *Gaceta Homeopática de Caracas* 1993; 1:21-9.
18. Hernández E. Ultraestructura de las Células Exfoliativas de la Mucosa Bucal de Pacientes Cancerosos. Premio Sándoz de Medicina, 1977.
19. Jacobs A. Oral cornification in Anaemic patients. *J Clin Path* 1959;12:235-7.
20. Jones HW Jr, Goldeberg B, Davis HJ, Burns. Cellular changes in vaginal and buccal smears after radiation; An index of the radiocurability of carcinoma of the cervix. *Am J Obst Gynec* 1959;78:1083-100.
21. Kirahashi Y, Takuma S. Electron microscopy of human gingival epithelium. *Bull Tokyo Dent Coll* 1962;3:29-35.
22. Kumegawa M, Cattoni M, Rose GC. Electron microscopy of oral cells in vitro. III "in situ" embedding of cultures chambers of the circumfusion system. *Texas Rep Biol Med* 1968; 26:205-13.
23. Lehninger A. Bioquímica. 2ª Edición. pp. 9
24. Luft JH. Improvement in epoxy resin embedding methods. *J Biophys Biochem Cytol* 1961;9:409-14.
25. Luzardo-Baptista MJ, García Tamayo J. Ultraestructura de las células espinosas de la lámina basal y las células basales del epitelio de la mucosa bucal humana normal. *Investigación Clínica* 1968;28:23-40.
26. Luzardo-Baptista MJ, Castejón O. Ultraestructura de las células espinosas del epitelio de la mucosa oral. *Investigación Clínica* 1968;27:17-38.
27. Massey Barbara W, Klyman MI. Observations of epithelial cells exfoliated from the upper gastrointestinal tract of patients with pernicious anaemia, simple achlorhidria, and carcinoma of the esophagus and stomach. *Am J Med Sci* 1955; 230:506-14.
28. Matoltsy AG, Parakkal PF. Membrane coating granules of keratinizing epithelial. *J Cell Biol* 1965;24:297-307.
29. Miloning G, Porter K. Structural elements of rat liver cells involved in glucogen metabolism. *Proc European Rep Cont Electron Microscopy. Delft* 1961;2655.
30. Molecular biology of the cell (second edition). Bruce Alberts & Dennis Bray. Garland Publishing, 1989;614-76.
31. Nieburgs HE, Herman Reisman BA. Buccal cell changes in patients with malignant tumors. *Lab Invest* 1962;11:80-8.
32. Pindborg JJ. Oral epithelial changes in thirty indians with oral cancer and submucous fibrosis. *Cancer* 1967;20:1141-6.
33. Pomeranz M, Stahl S. Correlative study of cytodagnosis and biopsy. *Oral Surg* 1953; 6:1026-31,
34. Sabatini D, Bensch K, Barmett R. Cytochemistry and electron microscopy. The preservation of cellular ultrastructure enzymatic activity by aldehyde fixation. *J Cell Biol* 1963;17: 19-58.
35. Sabatini D, Miller D, Barmett R. Aldehyde fixation for morphological and enzyme histochemical studies with electron microscope. *J. Histochem. Cytochem* 1963;12:57-71.
36. Schiemer HG, Grossmann. Comprehensive understanding of cell and cell volumen changes in oral and gynecologic cytologic. *Gynecology (Basel)* 1966; 161:252-64.
37. Sirsat SM, Malve SG. Submicroscopic studies of exfoliative oral and vaginal epithelial cells. *Indian J Cancer* 1968;5: 301-8.
38. Silverman S. Detection of intra-oral carcinoma in situ with exfoliative cytology. *J Dent Research* 1959;38:717.
39. Silverman S, Becks H, Farber S. Diagnostic value of intra-oral Cytology. *J Dent Research* 1958;37:195-205.
40. Staats OJ. Nuclear aberrations of cells of the human buccal mucous cytology study. *Arch Oral Biol* 1969;14:541-7.
41. Stern IB. Electron microscopic observations oral epithelium. *Periodontics* 1965;3:224-38.
42. Stahi S, Sandler H, Cahn L. The significance of dyskaryotic cells in oral exfoliative cytology. *Acta Cytologica* 1964;8: 73-9.
43. Sognnaes RF, Albright JT. Preliminary observations on the fine structure of oral mucous. *Anat Recor* 1956;126:225-32.
44. Sognnaes RF, Weisberger D, Albright JT. Pathologic desquamation of oral epithelium examined by electron microscopy and histochemistry. *J Nath Cancer Inst* 1956;7:329-43.
45. Umiker W, Lampe I, Rapp R, Hiniker J. Oral mears in the diagnosis of the carcinoma and premalignant disease. *Oral Surg* 1960;13:897-907.
46. Venable J, Coageshall R. A simplefied lead citrate stain for use in electron microscopy. *J Cell Bici* 1965;25:407-8.
47. Watson M. Staining of tissue sections for electron microscopy with heavy metals II: Application of solutions containing lead and barium. *J Biophys Biochem Cytol* 1958;4:727.
48. Weinnmann JP, Meyer J, Medak H. Correlated diferences in granular and keratinous layers in the oral mucous of the mouse.
49. Wiersinga A, Korte R. A cytological study on buccal as an indicator of nutritional status. *East African Medical Journal* 1970;47:14-7.
50. Zelickson AS, Hartman JF. An electron microscope study of normal human nonkeratinizing oral mucous. *J Invest Der* 1962;38:99-102.