Descargado el: 22-11-2026 ISSN 1727-897X

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Algunas consideraciones sobre etiología y fisiopatogenia del carcinoma epidermoide bucal

Some considerations on etiology and pathophysiology of oral epidermoid carcinoma

Carla María García San Juan[1] Magalys S. Salas Rodríguez[1] José Manuel Gil Milá[2]

[1] Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba
[2] Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos, Cuba

Cómo citar este artículo:
García-San-Juan C, Salas-Rodríguez M, Gil-Milá J. Algunas consideraciones sobre etiología y fisiopatogenia del carcinoma epidermoide bucal. **Medisur** [revista en Internet]. 2017 [citado 2026 Nov 22]; 16(1):[aprox. 12 p.]. Disponible en: https://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3804

Resumen

El carcinoma epidermoide es un tumor maligno epitelial de etiología desconocida, cuya representatividad a nivel mundial y en América ha aumentado considerablemente. Existe una serie de factores de riesgo que podrían actuar como agentes carcinogénicos y favorecer el desarrollo de la enfermedad a partir de una grupo de mecanismos fisiopatogénicos. Con el objetivo de describir los factores etiológicos y fisiopatogénicos responsables del desarrollo del carcinoma epidermoide bucal se realizó una revisión actualizada de la bibliografía existente. Los artículos se identificaron a través de la búsqueda automatizada en las bases de datos de SCOPUS y GOOGLE. Se concluye que esta enfermedad está asociada a estilos de vida no saludables sobre los cuales el Estomatólogo General Integral debe actuar para disminuir su incidencia, acompañado del diagnóstico temprano a través de la implementación correcta del Programa Nacional de Detección Precoz del Cáncer Bucal.

Palabras clave: carcinoma de células escamosas, neoplasias de la boca, etiología, fisiopatología

Abstract

Epidermoid carcinoma is a malignant epithelial tumour of unknown etiology, whose incidence worldwide and in American has considerably increased. There is a number of risk factors that could be considered as carcinogenic agents and favor the disease development on the basis a group of pathophysiological mechanisms. Aimed at describing etiological and physiopathlogical factors of oral epidermoid carcinoma, an updated bibliography review was made. Articles were identified through computer searching on data bases SCOPUS and GOOGLE. Thirty original articles were selected. It is concluded that this disease is associated to unhealthy lifestyles on which the Comprehensive general Dentist should influence to decrease its incidence, together with the early diagnosis by implementing properly the National Program of Early Oral Cancer Detection.

Key words: carcinoma, squamous cell, mouth neoplasms, etiology, physiopathology

Aprobado: 2017-12-01 11:50:27

Correspondencia: Carla María García San Juan. Universidad de Ciencias Médicas. Cienfuegos. vra@ucm.cfg.sld.cu

INTRODUCCIÓN

Enunciar tan solo su nombre despierta temor en la población, mas, ignorarlo no es la solución. El cáncer constituye uno de los mayores problemas que enfrenta la humanidad no solo para la salud pública sino para las demás ciencias engeneral.[1]

Es un término común para designar a todos los tumores malignos, que deriva de la palabra latina *canoer* (cangrejo); fue Hipócrates (469 a 370 a.c) quien lo describió por primera vez, utilizando los términos *carcinos* y *carcinomas*.[2]

Como entidad maligna tiene un gran índice de mortalidad; cada año mueren en el mundo cuatro millones de personas por este padecimiento y de mantenerse dicha tendencia será considerada la primera causa de muerte en este siglo.[3]

"El cáncer es un proceso neoformativo de origen policelular que se caracteriza por desdiferenciación citológica, autonomía de la homeostasis local y general, propiedades de infiltración con citolisis del tejido normal vecino y capacidad y transporte heterotrópico (metástasis) a otras regiones del individuo".[4]

Entre todos los tipos de cáncer, el bucal es la sexta causa de muerte más frecuente en el mundo y en Cuba se comporta con una incidencia y mortalidad crecientes.[5]

El cáncer oral es un problema para la salud pública. El 90 % corresponde al carcinoma escamoso o espinocelular. La incidencia de este cáncer en el mundo, para el 2012, fue de 4 casos nuevos por 100.000 habitantes: 5,5 casos nuevos por 100.000 hombres y de 2,5 por cada 100.000 mujeres. La mortalidad corresponde, en hombres a 2,7 por cada 100.000 y en mujeres a 1,2 por cada 100.000.[6]

En Cuba el cáncer es la primera causa de muerte desde el año 2012 desplazando así a las afecciones cardiovasculares. Cambiar este panorama supone un reto para el Sistema Nacional de Salud Pública cubano el cual no se encuentra desprovisto de medidasy cuentacon un programa bien fundamentado aplicado desde 1986, el Programa Nacional de Detección Precoz del Cáncer Bucal (PDCB), único en el mundo por su cobertura nacional; que plantea entre sus funciones la pesquisa masiva de lesiones de la cavidad bucal a todos los sujetos mayores de 15 años con el objetivo fundamental de detectar lesiones premalignas y malignas en etapas incipientes, las que, a pesar de manifestarse en un área anatómica visible y contar con un personal supuestamente calificado, no dejan de ser en nuestra actualidad un reto; razón más que suficiente para continuar su estudio.[1,5]

El cáncer bucal tiene una etiología multifactorial y muchos de los factores de riesgo han sido extensamente estudiados, entre ellos el consumo de tabaco y alcohol; sin embargo, se conoce que varios factores pronósticos pueden influir sobre la supervivencia de los pacientes a la enfermedad.[5]

A pesar de que se localiza en regiones asequibles a la exploración física, la mayoría de los pacientes se diagnostican en estadios avanzados cuando las posibilidades de curación son remotas, lo que dificulta el tratamiento y empeora el pronóstico de los pacientes. A esto contribuyen los pocos síntomas en sus etapas iniciales y al carácter inespecífico de laslesiones.[6]

Es indiscutible el papel del estomatólogo en la prevención primaria (promocionando un estilo de vida saludable) y secundaria (diagnóstico precoz)del cáncer oral.[7]

Por la importancia que reviste su conocimiento se realizó esta investigación con el objetivo de describir los factores etiológicos y fisiopatogénicos responsables del desarrollo del carcinoma epidermoide bucal.

MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica que se caracterizó por la selección de estudios y la estrategia de búsqueda.

Criterios de selección de los estudios: se consideraron elegibles los estudios desarrollados en diversos contextos, publicados en revistas médicas relacionados con la fisiopatogenia y los factores que inciden en el desarrollo del carcinoma epidermoide bucal. Se aceptaron los artículos publicados enidioma español e inglés.

Estrategia de búsqueda y fuentes de información para la identificación de los estudios: la búsqueda se llevó a cabo por la autora y el personal especializado. Fueron utilizadas como palabras clave las siguientes: carcinoma epidermoide bucal, factores de riesgo, fisiopatogenia. Las fuentes de información consultadas fueron Google Scholar; PubMed; Cochcrane; Clinical Key, MediSur. Se trasladaron

los componentes básicos de la pregunta de investigación (Factores etiopatogénicos que determinan la aparición del Carcinoma Epidermoide Bucal) al lenguaje de las bases de datos, combinando descriptores (palabras clave). También se realizaron búsquedas en campos específicos (título, abstract, autor, revista). Una vez obtenidas las referencias a revisar se almacenó la información.

Seguidamente tuvo lugar la selección de 28 artículos. Para obtener la información se utilizó el método de análisis de publicaciones que permitió extraer la información relevante y la síntesis de información para realizar el ordenamiento y combinación de la información extractada. El análisis y síntesis como método permitió además, combinar, integrar y resumir los principales resultados de los estudios incluidos en la revisión.

DESARROLLO

I.-Incidencias del carcinoma epidermoide bucal en el mundo

Dicha afección se comporta de manera desigual a nivel mundial en cuanto a su incidencia se refiere. Entre los continentes de mayor incidencia se destacan Asia (Sur y Sudeste) y Europa (del oeste y este), donde los países con el mayor índice de casos son Francia y Hungría. Los de mayor riesgo son Sri Lanka, India, Pakistán y Bangladesh; se presenta con mayor frecuencia en hombres.[8]

En los Estados Unidos de Norteamérica se estiman 45.780 casos nuevos de cáncer oral y de faringe, correspondiendo a 2,8 % del total de cánceres. Se estimaron 8.650 muertes por cáncer orofaríngeo, correspondiendo a 1,5 % del total de muertes por cáncer en ese país. La edad media de diagnóstico del cáncer es a los 62 años de edad.[8]

En un artículo consultado se plantea que en Latinoamérica, la situación no difiere. Las mayores incidencias se reportan en Argentina, sur de Brasil y Uruguay. El 30 % de los casos se presentan en las capitales. Por ejemplo, en Brasil se estimó que para el año 2014 habría 576.580 casos nuevos de cáncer y, de estos, unos 15.000 afectando solo a la cavidad oral: 11.280 en hombres y 4.010 mujeres. En el Caribe, el país con mayor incidencia es Puerto Rico, con más de 15 casos por 100.000 habitantes. En Colombia anualmente se registran de 100 a 120 nuevos casos de cáncer oral. El 50 % de estos se desarrolla en la lengua, y es tres veces más frecuente en el sexo masculino que en el femenino.[6]

El cáncer de la cavidad oral comprende áreas malignas localizadas en el labio, la lengua, el suelo de la boca, la encía, el paladar, la mucosa bucal / vestibular y las glándulas salivares. La manifestación clínica más frecuente de un cáncer incipiente es un área roja, pero también pueden aparecer pequeñas ulceraciones o zonas granulares. La enfermedad afecta predominantemente a personas mayores, en su gran mayoría del sexo masculino, a partir de los 40 años con un pico máximo a la edad de los 60.[9]

El carcinoma epidermoide es un tumor maligno epitelial con origen aparente en la propia epidermis desde donde se infiltra hacia la profundidad de los tractos irregulares de células espinosas atípicas anaplásicas. Tras esta fase de infiltración y destrucción local se disemina por metástasis, primero a las cadenas ganglionares cervicales, utilizando la vía linfática. Cada región tiene selectividad inicial al provocar dicha diseminación, es decir en ocasiones contrasta la proliferación y temprana diseminación que ocurre en la lengua con la tardía manifestada en el labio, de un carácter más pausado se encuentra la diseminación por vía hematógena a órganos a distancia.

Dentro de sus formas de presentación encontramos la úlcera plana, mancha blanquecina, macula eritematosa, nodular submucosa, hundida o infiltrante, exofítica, excavada.[10-12]

II- Etiología del cáncer oral

La etiología del cáncer oral es desconocida, sin embargo, existe una serie de factores de riesgo que podrían actuar como agentes carcinogénicos favoreciendo el desarrollo de la enfermedad.

El cáncer es una enfermedad multifactorial causada por alteraciones en los genes mediante una amplia gama de mecanismos que involucran también factores no genéticos. Las alteraciones genéticas son específicas de cada tipo de tumor, aunque presentan características comunes. Las mutaciones somáticas están presentes exclusivamente en las células tumorales y las mutaciones germinales son mutaciones hereditarias que existen en todas las células del cuerpo. En el caso del cáncer bucal son escasas las mutaciones de la línea germinal.[13]

Las mutaciones del ADN ocurren espontáneamente, en especial por oxidación de radicales libres, aunque la tasa se incrementa por efecto de otros factores de riesgo, con lo que se demuestra la relación de causantes etiológicos extrínsecos físicos tales como los hábitos tóxicos, traumatismos crónicos y radiaciones. En la gama de los biológicos se presentan infecciones por virus y hormonas exógenas, encontrándose químicos como el alquitrán y las foramidas que afectan no solo la morfología, sino también la biología, la cinética celular y el metabolismo hístico de forma activa. Como antígenos intrínsecos solo se presentan factores hormonales, nutricionales y genéticos.[14]

Con frecuencia los factores relacionados con los estilos de vida son más importantes en la predisposición al cáncer, si bien en algunos casos los factores genéticos o ambientales pueden jugar algún papel en grado variable. No se conocen aún todos los factores de riesgo y no siempre las asociaciones son de causa-efecto.[6]

1.-Factores de riesgo

A.-Hábito de fumar

El consumo de tabaco constituye un importante factor de riesgo de enfermedades como la enfermedad periodontal y el cáncer bucal.

Cada vez que se inhala humo de un cigarro, pequeñas cantidades de estos químicos van hacia la sangre a través de los pulmones, viajan por todas las partes del cuerpo y deterioran la salud del individuo y de quienes lo rodean.[15]

El efecto dañino del tabaco sobre la mucosa bucal se debe a que contiene unas 300 sustancias cancerígenas que se convierten en metabolitos activos capaces de interactuar con el ADN por la acción de enzimas oxidativas entre los que se destacan la nicotina, el arsénico, el metanol, el amonio, el cadmio, el monóxido de carbono, el formaldehído, el butano y el cianuro de hidrógeno.[16]

Otras sustancias cancerígenas como el níquel y cadmio, elementos radioactivos como carbono-14 y polonio-210, incluso residuos de pesticidas se han detectado en el humo del tabaco. Además de la acción de los carcinógenos, la exposición al calor mantenido por la combustión del tabaco puede agravar las lesiones de la mucosa bucal.[16]

Según Scully, los carcinógenos como las nitrosaminas específicas del tabaco, los hidrocarburos, algunos metales y radicales libres, bloquean a las enzimas antioxidantes glutatión-S-transferasa, la glutatión reductasa, la superóxido dismutasa y la glutatión peroxidasa.[16]

Los fumadores exponen su aparato aerodigestivo superior a la acción de los carcinógenos del humo de tabaco, lo que provoca cambios en esa mucosa que persiste años, aun si el paciente deja de fumar. Por tanto, el hábito de fumar provoca cánceres, ya se utilice en forma de cigarrillos, cigarros, pipa o mascado o aspirado o por fumar de manera invertida (fumador pasivo).[17]

Desde el punto de vista anátomo-patológico el humo del tabaco puede considerarse un estímulo subletal cuya actuación prolongada sobre las células de la mucosa oral provocan el desarrollo de una adaptación por parte de las mismas.

El epitelio de la cavidad oral cambia de epitelio estratificado plano no queratinizado a queratinizado, es decir de un epitelio menos resistente a uno de mayor resistencia a fin de hacer frente al estímulo lesivo. A esta adaptación se le denomina metaplasia.

Si el estímulo no es eliminado la metaplasia constituye un terreno fértil para el desarrollo de una displasia que pudiera evolucionar a una futura neoplasia.

El riesgo de desarrollar un cáncer no solo varía en función de la dosis y de la duración del consumo (el riesgo aumenta de manera significativa después de 20 años de consumo), sino también influye la forma de consumo y el sinergismo con el alcohol. Si ambos factores de riesgo están combinados existen mayores posibilidades de aparición de cáncer.

B.-Consumo de alcohol

Aunque el mecanismo por el cual el alcohol produce cáncer bucal no está bien determinado, es, junto con el tabaco, su principal factor etiológico. Se han propuesto varios mecanismos oncogénicos del alcohol: actúa como factor químico irritativo local, provoca una disminución del índice inmunitario, facilita la absorción de otras sustancias cancerígenas por su efecto cáustico sobre la mucosa bucal y su oxidación a acetaldehído, un cancerígeno que interfiere con la síntesis y reparación del ADN.[18,19]

Cuando es alto el consumo de alcohol, el citocromo P450 2E1, también convierte el etanol en acetaldehído con producción de especies reactivas de oxígeno y después el acetaldehído se transforma en acetato por aldehído deshidrogenasas.[20]

Según Zygogianni y colaboradores20 alrededor del 80 % de los pacientes alcohólicos fuman cigarrillos y la adicción a la nicotina es más severa en fumadores con dependencia alcohólica. El hábito de fumar incrementa la carga de acetaldehído que sigue al consumo de alcohol y las bebidas alcohólicas favorecen la activación de los procarcinógenos del tabaco, por lo que tienen efectos aditivos. Se estima un riesgo atribuible de cáncer bucal debido al tabaco y alcohol de más del 80%; los grandes bebedores y fumadores tienen un riesgo 38 veces superior.

Un estudio realizado por Kocaelli y otros investigadores, citado por Miguel Cruz, arrojó mayores concentraciones de acetaldehído en la saliva de pacientes con cáncer bucal y en personas con una mala salud dental, lo que sugiere un posible nexo entre el incremento de la síntesis de este compuesto y este cáncer. Las células epiteliales producen acetaldehído a partir de etanol por acción de alcohol deshidrogenasa, aunque los mayores niveles derivan de la oxidación del etanol por la microflora bucal. La conversión enzimática del etanol producido por esta microflora puede contribuir a la acumulación de mayores cantidades del intermediario cancerígeno acetaldehído.[6]

De esto se induce que la mala higiene bucal favorece la fermentación bacteriana de los glúcidos y aumenta las concentraciones de etanol en la saliva, lo que incrementa el riesgo de cáncer bucal de las personas que consumen bebidas alcohólicas con regularidad.

C.-Factores dietéticos

Las deficiencias nutricionales, sobre todo de vitaminas y minerales, favorecen la aparición del cáncer de la cavidad bucal. La condición nutricional más importante asociada al cáncer bucal es la anemia ferropénica. En el déficit de hierro se encuentra una atrofia de la mucosa, que asociada a otros factores de riesgo puede incrementar la actividad mitótica y disminuir la capacidad de reparación del epitelio. También la deficiencia nutricional de hierro se acompaña de deficiencias de micronutrientes que favorecen la carcinogénesis bucal.[6]

Pacientes con déficit de vitamina A se consideran de alto riesgo de transformación maligna de la mucosa de la cavidad bucal. El papel de la vitamina A consiste en controlar la diferenciación celular y su deficiencia nutricional desencadena alteraciones celulares similares a las inducidas por carcinógenos químicos, aunque se requieren estudios concluyentes.[18]

La vitamina E incrementa la inmunidad, controla los trastornos asociados a los radicales libres, mantiene la integridad de las membranas e inhibe el crecimiento de las células cancerosas. Además el déficit de vitamina A, la falta de algunos elementos, como el cinc y el cobre se han asociado con la carcinogénesis

bucal en hombres y en estudios realizados en animales.[18,21]

El consumo de frutas y vegetales reduce el riesgo de cánceres bucales. Un solo estudio en Estados Unidos encontró una asociación inversa entre la ingesta de frutas y vegetales y la incidencia a los 5 años de cáncer de cabeza y cuello. En Italia se demostró que el consumo durante 8 años de abundantes vegetales, frutas, cereales, aceite de oliva, vino y baja ingesta de carne y productos lácteos, protege contra el cáncer bucal y faríngeo cuando se comparaba con quienes consumían menos componentes de esta dieta mediterránea.[6]

Esto indica que el déficit de los antioxidantes que se ingieren por la dieta constituye un factor predisponente al cáncer bucal, aunque se requieren ensayos clínicos que exploren la efectividad del suplemento dietético en la reducción de este riesgo.

Los polifenoles dietéticos disminuyen la incidencia de carcinomas bucales y protegen contra este cáncer por inducción de la muerte celular e inhibición del crecimiento tumoral, la invasión y la metástasis, lo que pudiera explicar parte del efecto beneficioso del consumo de frutas y vegetales.[22]

Otros estudios han encontrado una asociación entre los alimentos y nutrientes consumidos con el cáncer bucal, aunque los estudios aun no son concluyentes.[23,24]

Los estados de inmunodepresión relacionados o no con los trastornos nutricionales también favorecen el desarrollo del cáncer debido a las dificultades del sistema inmune para eliminar las

células cancerosas.6

Sobre el papel de la alimentación en la carcinogénesis bucal se debe tener en cuenta, primero, el largo tiempo transcurrido en la aparición del cáncer dificulta la valoración precisa de los patrones alimenticios que fluctúan con el tiempo y, segundo, sobre la carcinogénesis influyen numerosos factores de riesgo que aceleran este proceso. Esto dificulta la identificación y control de estos factores, que pueden actuar como variables de confusión y pudiera explicar parte de las contradicciones encontradas en la literatura publicada.[6]

No solo la carencia de nutrientes, sino también la forma de ingerir los alimentos se convierte en una lección preventiva ya que los alimentos calientes, picantes, muy condimentados o de consistencia dura pueden representar agentes lesivos de una severidad igual a los factores de riesgo antes mencionados.

D.-Factores ambientales

Los factores ambientales como las radiaciones ionizantes de fuentes naturales o terapéuticas o accidentes nucleares contribuyen al riesgo de cáncer, aunque existen pocos datos sobre el cáncer bucal. El cáncer de labio es más frecuente en personas de piel blanca expuestas a los rayos solares. En personas predispuestas, el sol puede provocar queilitis exfoliativa o queratosis solar en los labios, sobre todo en el labio inferior. La mayoría de estos carcinomas se inician sobre queilitis crónicas y, dentro de ellas, la de mayor grado de malignización son las de origen actínico.[25]

La carcinogénesis actínica en el labio se debe al efecto de los rayos ultravioletas de la luz solar, que provoca mutaciones en el ADN de las células epiteliales con la activación de oncogenes y la inactivación de genes supresores tumorales, un proceso de desarrollo lento que explica el largo periodo de latencia en el surgimiento de estos cánceres.[6]

Los metales pesados como el cromo, el níquel y el arsénico son carcinógenos para los humanos. El cromo y el níquel son contaminantes industriales y ambientales. El cromo es un potente inductor del crecimiento de tumores de la cavidad bucal en modelos animales y de células transformadas en cultivos celulares. El níquel puede inducir la transformación cancerosa en animales. Un estudio realizado encontró asociación entre el contenido de metales pesados en el suelo y la mortalidad por cáncer bucal. Las diferencias en las tasas de incidencia de cánceres bucales en diferentes regiones geográficas pudieran relacionarse con factores de carácter ambiental.[6]

E.-Factores infecciosos

a.-Infecciones bacterianas y micóticas. Las infecciones bacterianas, micóticas y virales se vinculan al surgimiento y desarrollo de los cánceres bucales por diferentes mecanismos, no del todo esclarecidos.[6]

Las bacterias participan en la carcinogénesis bucal mediante la inducción de inflamación crónica, por interferencia directa o indirecta con el ciclo celular eucariótico y las vías de señalización o por el metabolismo de sustancias potencialmente cancerígenas como acetaldehído que causa mutaciones, daño del ADN y proliferación secundaria del epitelio. Las bacterias también secretan tóxicos celulares como actinomicina D que provoca cambios del cariotipo que llevan a la malignización. Ciertas infecciones bacterianas pueden evadir el sistema inmune o estimular la respuesta inmune que contribuye a los cambios cancerígenos mediante los efectos mutagénicos y estimulantes de las citocinas liberadas por las células inflamatorias como especies reactivas de oxígeno, interleucina-8 (IL-8), ciclooxigenasa-2 (COX-2) y óxido nítrico.[26]

Las toxinas bacterianas destruyen células o, a concentraciones reducidas, alteran los procesos celulares que controlan la proliferación, apoptosis y diferenciación. Estas alteraciones se asocian con carcinogénesis y pueden estimular aberraciones celulares o inhibir los controles normales de las células.[26]

La mayor acción del etanol para provocar tumor se produce a través del acetaldehído, un metabolito cancerígeno producido a partir del etanol por alcohol deshidrogenasas de la mucosa epitelial, pero los mayores niveles derivan de la oxidación microbiana del etanol por la flora bacteriana de la boca.

Por tanto, las personas que consumen alcohol tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer por acción sinérgica. Las bacterias gram positivas y las levaduras se asocian a una mayor síntesis de acetaldehído, lo que podría dar una explicación biológica a la acción sinérgica cancerígena del alcohol y el hábito de fumar sobre los tumores

del tracto gastrointestinal superior. En los carcinomas bucales se aíslan grandes cantidades de *Streptococcus intermedius, Prevotella, Capnocytophaga y Candida albicans*.[26]

En pacientes con cáncer bucal sometidos a tratamiento se han aislado de las lesiones bacterias *Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Staphylococcus epidermidis, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumonia, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris* y los hongos *Candida albicans y Aspergillus fumigatus*. También se ha implicado un parásito intracelular, Mycoplasma, en la carcinogénesis de la cavidad bucal debido probablemente a la capacidad de las células infestadas para evadir la apoptosis por inhibición de p53.[6]

La *Candida albicans* es la levadura más frecuente de la cavidad bucal, aunque el número de *Candida albicans non-albicans* (CANA) está incrementado en pacientes inmunocomprometidos. *Candida sp*. es más prevalente en lesiones de carcinomas que en la mucosa sana; las cepas CANA están aumentadas en pacientes con cáncer bucal. Las levaduras pueden invadir el epitelio de la boca y causar displasias según estudios en animales. Las leucoplasias candidiásicas pueden convertirse en carcinomas.[6]

Las nitrosaminas producidas por *Candida sp*. pueden activar protooncogenes específicos. Sin embargo, la transformación maligna también se asocia con otros factores de riesgo como el tabaco y el alcohol, por lo que se produce un efecto sinérgico entre la candidiasis y estilos de vida en la carcinogénesis bucal. *Candida sp*. también convierte eficientemente el etanol en el carcinógeno acetaldehído, lo que se ha confirmado experimentalmente, aunque no existen estudios que demuestren que el control de la candidiasis disminuya la incidencia de cáncer bucal. Además de acetaldehído, algunas especies de estos hongos son capaces de transformar el nitrito y nitrato en nitrosaminas y otras sustancias para producir acetaldehído.[6]

Por tanto, el papel de la candidiasis en la carcinogénesis bucal está sometido a intenso debate científico por la posible implicación de otros factores como estados de inmunodepresión, el hábito de fumar y el alcoholismo que favorecen la infección micótica y a su vez, constituyen también factores de riesgo de este tipo de cáncer.[6]

b.-Infecciones virales

Los virus causan entre el 10 y el 15 % de los cánceres humanos. Su principal efecto sobre la inestabilidad genética incluye mutaciones, aberraciones y daño del ADN. [6]

En relación con las infecciones virales, se ha detectado ADN del virus del papiloma humano (VPH) hasta en el 30-50 % de los casos de cáncer bucal. Existe una correlación inversa entre la prevalencia de infección por el VPH y la edad de los pacientes con cáncer bucal, que resulta rara por encima de los 60 años. Inicialmente, ambos afectan a la región genital y son transmitidos por contacto sexual. Se cree que la infección es un evento oncogénico precoz, seguido de un largo período de latencia antes de la aparición del carcinoma de células escamosas.[6]

El VPH es un virus epiteliotropo con más de 100 genotipos, algunos de los cuales, como VPH-6 y VPH-11 típicamente se asocian con lesiones benignas como verrugas y papilomas, y por ello se denominan benignos, mientras otros como VPH-16 y VPH-18 se asocian con lesiones malignas, y reciben el nombre de genotipos malignos, oncogénicos o de alto riesgo.[18]

Estos virus tienen una gran afinidad por los queratocitos y se encuentran principalmente en el tracto genital, uretra, piel, laringe y mucosa traqueobronquial y bucal. La carcinogénesis viral involucra la integración del genoma del virus al genoma del hospedero, que constituye un evento necesario para el proceso de inmortalización de los queratocitos.[6]

El genoma circular de ADN de VPH tiene promotores duales que codifican dos grupos de proteínas virales: los genes precoces (E1, E2, E4, E5, E6, E7, E8) y los genes tardíos (L1, L2). Algunos genes iniciales son esenciales en el mantenimiento del ciclo replicativo viral, mientras que los genes tardíos codifican las principales proteínas de la cápside. E1 y E2 intervienen en la transcripción y replicación. Las propiedades transformantes de VPH se deben a E5, E6, y E7. Se conoce menos la proteína E4, pero algunos estudios la implican en la liberación de los viriones cuando se asocian a filamentos de queratina. La expresión de genes precoces de VPH como E7 dirige la entrada en el ciclo celular, lo que capacita al virus para amplificar su genoma utilizando la maquinaria replicativa del hospedero.[6]

La evidencia de la infección por VPH, junto con una relación clonal entre el VPH y el tumor, como se ha mostrado por la integración viral en el genoma de las células huésped, sugiere un rol causal en la carcinogénesis, y no un invasor secundario. La identificación de los genes transformantes del VPH como E6 y E7, antígenos de cápside de VPH, en el carcinoma bucal epidermoide refuerza el papel oncogénico para el VPH. Además, estudios serológicos han confirmado que VPH-16 es un factor de riesgo para este tumor, ya que se han encontrado anticuerpos frente a E6 y E7 (considerados como indicadores de tumores transformados por la invasión de VPH-16) en carcinomas orofaríngeos.[18]

En el caso del carcinoma escamoso celular, el mecanismo de infección del VPH es iniciada y mantenida por las oncoproteínas E6 y E7 de alto riesgo, las cuales inducen desregulación de los mecanismos de control del ciclo celular, produciendo inestabilidad genómica. Ambas proteínas promueven la degradación del producto de genes supresores de tumores, la E6 modifica el gen p53, mientras la E7 modifica el pRB, inhibiendo la actividad del factor de crecimiento tumoral TGF-ß2, los cuales participan en el punto de control de la fase G1 del ciclo celular. De esta forma las células son más propensas a dividirse y a producir mutaciones que causan malignidad. El VPH también tiene un efecto sinérgico con sustancias químicas del humo de tabaco que contribuye a la carcinogénesis bucal por este virus.[6]

El virus herpes simple también se ha asociado con la carcinogénesis. Los ácidos nucleicos de estos virus se han encontrado en el cáncer de labio, los niveles de anticuerpos al tipo 1 y 2 son más altos en pacientes con cáncer bucal y la seropositividad al virus herpes simple, junto al hábito de fumar, parece incrementar el riesgo de cáncer. Otro virus, Epstein-Barr, también está implicado en el cáncer bucal, aunque las pruebas son controversiales.[27]

En el cáncer bucal por ser un prolongado proceso que dura años, originado habitualmente sobre lesiones y condiciones premalignas, su carácter multifactorial y la variación en la susceptibilidad individual al cáncer, se dificulta precisar las relaciones de causa-efecto, por lo que esta enfermedad y sus factores de riesgo asociados se están investigando intensamente a nivel mundial, con muchos aspectos polémicos y controversiales que requerirán aclaración en investigaciones futuras.[6]

II- Fisiopatogenia

1.-Bases moleculares del cáncer oral

A.-Carcinogénesis

La carcinogénesis es el mecanismo a través del cual se desarrolla una neoplasia maligna.[7]

La génesis y el desarrollo tumoral son el resultado de numerosas alteraciones moleculares que se producen en nuestro ADN y en donde están implicados los oncogenes, que a través de variaciones en su secuencia de nucleótidos adquieren capacidades generadoras de tumores. Los protooncogenes son secuencias génicas que codifican las proteínas que controlan el crecimiento y diferenciación celular. El resultado de la alteración de la secuencia génica del protooncogén, por mutación, amplificación o reordenamiento cromosómico, se conoce con el nombre de oncogén.[7]

La iniciación o activación del tumor empieza cuando el ADN de la célula o de una población de células se daña por la exposición a factores carcinogénicos, tanto endógenos como exógenos; la sensibilidad de las células mutadas respecto a su microambiente puede alterarse e iniciarse un crecimiento más rápido que en las células no alteradas.[7]

La promoción tumoral se caracteriza por una expansión clonal selectiva de las células iniciantes, como resultado de la expresión alterada de los genes.[7]

Los productos de dichas células se asocian a una hiperproliferación, inflamación y remodelación tisular.[7]

La progresión del tumor se producirá cuando coincidan los factores implicados en la iniciación y promoción del mismo. Parece ser que el cáncer se desarrolla de forma gradual, a partir de células ligeramente aberrantes, y se caracteriza por una acumulación de alteraciones en los genes encargados de la regulación de la homeostasis celular, como los oncogenes, genes supresores de tumores y los genes reparadores de ADN.[7]

Genes supresores del cáncer

Los genes supresores tumorales están implicados en diversos procesos de división celular: la regulación de la expresión génica, control del

ciclo celular, programación de la muerte celular y estabilidad del genoma. La pérdida de actividad de estos genes provoca la incapacidad de respuesta a los mecanismos de control que regulan la división celular; de modo que se produce una proliferación más o menos incontrolada de la célula, lo cual conduce, en ocasiones, al desarrollo de neoplasias y a la evolución de las mismas hacia procesos tumorales más agresivos.[7]

Gen Rb

El gen del retinoblastoma es el primer gen supresor de tumores conocido. Produce la pRB que actúa como un freno al progreso de la célula desde la fase G1 a la fase S del ciclo celular. Cuando la célula recibe el estímulo de los factores de crecimiento, la proteína Rb se inactiva, por lo que el freno desaparece y la célula atraviesa el punto de control G1-S. Si falta la proteína Rb o si una mutación altera su capacidad, el freno molecular del ciclo celular desaparecerá y la célula avanzará despreocupadamente hacia la fase S.[7]

La ciclina D1 es una proteína inestable fundamental para la progresión de G1 mediante la activación del complejo CDK4/6 que lleva a la fosforilación de la proteína pRB. La fosforilación de la proteína pRB es esencial para la continuación del ciclo celular. Si pRB no está fosforilada se bloquea el ciclo celular. Se ha encontrado sobreexpresión de Ciclina D en carcinomas orales. pRb fosforilada libera un factor de transcripción que induce la activación de los genes que regulan la síntesis de ciclina E y ciclina A:[7]

- La síntesis de ciclina E comienza en la fase G1 tardía. Esta ciclina se une a la CDK2, formando un complejo activo que induce la síntesis de las enzimas y proteínas necesarias para la producción de ADN.[7]
- La ciclina A tiene la misión de activar a la CDK1 durante la fase S. El complejo ciclina A/CDK1 promueve, durante la fase G2, la síntesis de las proteínas implicadas en la mitosis. Estas proteínas conducen finalmente a la división de la célula en la fase M [(4)].[7]

Las CDK también son reguladas por los llamados inhibidores de las CDK **(CDKI),** de los cuales encontramos dos familias en mamíferos: la familia de p21 ($p21^{Cip1/WAF1}$), $p27^{Kip1}$, $p57^{Kip2}$) y la familia INK4 ($p15^{INK4b}$, $p16^{INK4}$, $p18^{INK4c}$, $p19^{INK4d}$).[7]

La p16 se une al complejo CDK4/CDK6 impidiendo su asociación con la ciclina D1 dando como resultado la detención del ciclo celular en G1 mediante la no fosforilación de pRB.[7]

El **CDKI $p27^{Kip1}$** comparte secuencias homólogas con p21 y actúa como un regulador negativo del ciclo celular implicado en la detención en la fase G1 mediante un mecanismo independiente de p53.[7]

Gen p53

Este gen, en condiciones de normalidad, codifica una fosfoproteína nuclear (proteína natural o salvaje) que actúa como un regulador negativo de la proliferación celular mediante una acción compleja, puesto que al mismo tiempo actúa como factor de transcripción, interruptor del ciclo celular e inductor de apoptosis. Cuando ocurren mutaciones en p53, se produce una síntesis anormal de proteína, proteína p53 mutada, que tiende a estabilizarse y acumularse en el núcleo. Esta proteína mutada pierde su capacidad supresora del crecimiento celular. La regulación negativa del p53 sobre la replicación ocurre ante diferentes tipos de agresiones en el ADN, aumentando entonces la cantidad de proteína nuclear p53. La consecuencia inmediata del incremento p53 es la detención del ciclo celular en G1, actuando mientras los mecanismos de reparación del ADN.[7]

Si la reparación del ADN es satisfactoria, p53, activará a un gen denominado mdm2, cuyo producto se une e inhibe a la propia p53, levantando así el bloqueo celular. Si las alteraciones del ADN son muy extensas y el daño no puede ser reparado, la proteína p53 puede inducir el inicio de muerte celular fisiológica (apoptosis). De esta forma, la proteína salvaje p53 actúa como un verdadero guardián de la integridad del genoma, estableciendo la posibilidad de que las células dañadas reparen su ADN, previniendo la inestabilidad genómica.[7]

La p53 bloquea el ciclo celular mediante la inducción de la proteína p21, inhibidora de las CDK. La p21 bloquea la transición G1-S y bloquea también directamente la replicación del ADN en

la fase S del ciclo celular mediante la inhibición de la actividad de la proteína PCNA sobre la ADN polimerasa d27.

También se ha visto como la p21 puede actuar por otro mecanismo independiente de la p53.[7]

El gen p53 bloquea también la angiogénesis, posible favorecedora del desarrollo y la diseminación tumoral, a través de la secreción de trombospondina-1 (TSP-1) por parte de los fibroblastos; de esta forma, en las células transformadas, la ausencia de p53 favorecería la inducción de la angiogénesis mediante una disminución de la secreción de TSP-1.[7]

A partir de lo analizado anteriormente se puede apreciar que el carcinoma epidermoide se desarrolla como resultado de la acumulación de errores genéticos; las mutaciones y acumulación en el interior de la célula del gen supresor de tumores p53, es lo más común en todos los cánceres humanos. Esto da lugar a una sobreproducción de la proteína p53 inactiva que se acumula en las células epiteliales perdiendo su capacidad supresiva.

Se ha reportado que en las displasias ligeras hay una proliferación o hiperplasia de las células del estrato basal y parabasal que no se extienden más allá del tercio inferior del epitelio, con cambios mínimos en la arquitectura celular.[7]

No sucede así en las displasias moderadas, donde se observa una proliferación de células atípicas que se extienden dentro del tercio medio del epitelio con cambios típicos en la arquitectura celular tales como hipercromatismo, pleomorfismo nuclear y aumento en el número de mitosis anormales y llega el máximo de atipia celular en las displasias severas, donde existe una proliferación anormal desde el estrato basal hasta el tercio superior del epitelio. Se observa un marcado pleomorfismo celular, numerosas mitosis suprabasales, cuerpos apoptóticos, pérdida completa de la estratificación regular del epitelio y queratinización anormal.[28]

Gen p73

En condiciones adecuadas, de igual manera que el gen p53, el gen p73 puede detener el ciclo celular y provocar la apoptosis.[7]

Genes BRCA-1 Y BRCA-2

Son dos genes supresores del cáncer. Ni el BRCA-1 ni el BRCA-2 se encuentran inactivados en la mayoría de los carcinomas de células escamosas, por lo que se cree que existen nuevos genes supresores tumorales implicados. Tal es el caso del gen supresor tumoral FHIT que ha aparecido recientemente alterado en algunas líneas celulares de carcinomas de cabeza y cuello, aunque todavía no está muy claro este papel y se necesitan más estudios para corroborarlo.[7]

Apoptosis

Existen básicamente dos formas de muerte celular: apoptosis y necrosis.

Apoptosis es un término griego que hace referencia a la caída de los pétalos de las flores o de las hojas de los árboles. El proceso de apoptosis tarda aproximadamente 30 minutos. Los fenómenos que se producen son: la rotura del citoesqueleto y las organelas, el encogimiento celular, brote de yemas en la membrana celular, condensación de la cromatina y formación de cuerpos apoptóticos que son fagocitados por los macrófagos o las células vecinas. La necrosis, al contrario que la apoptosis, provoca una respuesta inflamatoria debido a que la célula se hincha provocando la rotura de la membrana celular y liberando al exterior todo su contenido.[7]

Histológicamente este fenómeno de muerte celular programada (apoptosis) se evidencia por la presencia de células aisladas o en pequeños grupos con un núcleo pequeño y denso, sin presencia de una reacción inflamatoria a su alrededor, lo que la diferencia de la necrosis.

La apoptosis es un proceso activo, genéticamente controlado y destinado a la autoeliminación celular. Es un fenómeno imprescindible para mantener la homeostasis, ya que el crecimiento celular mediante la proliferación celular debe ser equivalente a la degradación tisular mediante muerte celular o apoptosis. Distinguimos tres fases en el proceso apoptótico: iniciación, ejecución y degradación. La fase de iniciación es activada por una gran variedad de señales que incluyen el daño del ADN, hipoxia, falta de nutrientes, factores de crecimiento u hormonas y la activación de los receptores de la muerte. Las señales que estimulan las dos fases siguientes son menos variadas. La apoptosis es regulada por un gran número de moléculas como la familia bcl-2, el factor de necrosis tumoral (TNF), genes

supresores de tumores, oncogenes, factores mitocondriales y la familia de las caspasas.[7]

La apoptosis puede encontrarse exacerbada o inhibida, en ambos casos se considera una apoptosis disregulada. En el caso del desarrollo del cáncer esto se encuentra relacionado con una inhibición en la apoptosis por lo que se prolonga la vida de células que son innecesarias para el organismo y por tanto aumentan su tiempo de vida y proliferan.

Junto con este complejo mecanismo de activación apoptótica hay que reseñar la existencia de **moléculas inhibidoras de la apoptosis (IAPs)** que son: NIAP, CIAP1, CIAP2 y la proteína apoptótica inhibidora del cromosoma X (XIAP). También se ha visto como el factor nuclear kappa B aumenta el proceso cancerígeno mediante la disminución de la apoptosis mediada por TNF. La survivina es una IAP recientemente descubierta. Se encuentra sobreexpresada en gran número de neoplasias, pero suele ser indetectable en la mayoría de los tejidos sanos diferenciados.[7]

La p53 elimina selectivamente las células estresadas o dañadas mediante apoptosis protegiendo al organismo del desarrollo de tumores. p53 puede mediar la apoptosis a partir de la regulación de bcl-2, de la superfamilia del receptor TNF y también de un modo independiente mediante la regulación de Fas o afectando al potencial de la membrana mitocondrial.[7]

CONCLUSIONES

El conocimiento de la fisiopatogenia y de los factores etiológicos que inciden en la aparición del carcinoma epidermoide bucal para los estudiantes de estomatología y los estomatólogos del primer nivel de atención, resulta indispensable para lograr, mediante la implementación correcta del Programa Nacional de Detección Precoz del Cáncer Bucal (PDCB), el diagnóstico y la remisión precoz y oportuna al segundo nivel de atención; con lo cual contribuyen a la disminución de la incidencia de dicha enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérez Hernández A, Carmona Fernández E, Velázquez Martínez A. Morbilidad del carcinoma epidermoide de lengua en Pinar del Río, 2000-2016. Rev Ciencias Médicas [revista en Internet]. 2016 [cited 16 May 2016] ; 20 (6): [aprox. 13p]. Available from: http://www.revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/2832.

2. Doncel Pérez C, Méndez Calunga M, Betancourt Dieste H, Castillo Castillo A. Conocimientos sobre el cáncer bucal en pacientes de Estomatología. Rev Cubana Med Milit [revista en Internet]. 2014 [cited 15 Abr 2016] ; 43 (1): [aprox. 16p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572014000100007.

3. Celedón C. Reflexiones de algunos aspectos éticos de la asistencia en el paciente oncológico terminal de cabeza y cuello. Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello [revista en Internet]. 2012 [cited 30 Jun 2014] ; 72 (2): [aprox. 7p]. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0718-48162012000200013&script=sci_arttext&tlng=en.

4. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015 ; 136 (5): E359-86.

5. Torres Morales Y, Rodríguez Martín O, Herrera Paradelo R, Burgos Reyes GJ, Mesa Gómez R. Factores pronósticos del cáncer bucal. Revisión bibliográfica. MEDICIEGO [revista en Internet]. 2016 [cited 16 May 2017] ; 22 (3): [aprox. 12p]. Available from: http://www.revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/419/1007.

6. Miguel Cruz PA. Factores de riesgo de cáncer bucal. Rev Cubana Estomatol [revista en Internet]. 2016 [cited 16 May 2017] ; 53 (3): [aprox. 7p]. Available from: http://www.revestomatologia.sld.cu/index.php/est/article/view/1030/303.

7. García García V, González-Moles MA, Bascones Martínez A. Bases moleculares del cáncer oral: Revisión bibliográfica. Av Odontoestomatol [revista en Internet]. 2005 [cited 16 May 2017] ; 21 (6): [aprox. 7p]. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852005000600002&lng=es.

8. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cáncer. Oral Oncology.

2009 ; 45: 309-16.

9. García García V, González-Moles MA, Bascones Martínez A. Bases moleculares del cáncer oral: Revisión bibliográfica. Av Odontoestomatol [revista en Internet]. 2005 [cited 16 May 2017] ; 21 (6): [aprox. 7p]. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852005000600002&lng=es.

10. Guzmán P, Villaseca M, Antonio L, Araya J, Aravena P, Cravero C, et al. Carcinoma epidermoide oral y orofaríngeo: Estudio clínico-patológico. Rev Chil Cir [revista en Internet]. 2011 [cited 10 Abr 2017] ; 63 (3): [aprox. 13p]. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262011000300003&lng=es.

11. Gaviria LA, Monsalve BM, Monsalve PA, Peláez MC. Caracterización del cáncer oral en 127 muestras tomadas en laboratorios de la ciudad de Medellín de 1999 al 2003. CES Odontol [revista en Internet]. 2006 [cited 14 Abr 2017] ; 19 (1): [aprox. 14p]. Available from: http://pesquisa.bvsalud.org/regional/resources/resources/lil-454843.

12. Ortega P. Actualización en metástasis ganglionar de carcinoma escamoso de cabeza y cuello: Disección ganglionar, ganglio centinela y técnicas de biología molecular. Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello [revista en Internet]. 2008 [cited 10 Abr 2017] ; 68 (1): [aprox. 9p]. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-48162008000100010&lng=es.

13. Verdecia Jiménez AI, Álvarez Infantes E, Parra Lahens J. Mortalidad por cáncer bucal en pacientes de la provincia Holguín. CCM [revista en Internet]. 2014 [cited 24 Abr 2016] ; 18 (1): [aprox. 7p]. Available from: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812014000100007&lng=es.

14. Ribeiro IL, Medeiros JJ, Rodrigues LV, Valença AM, Lima Neto E de A. Factors associated with lip and oral cavity cancer. Rev Bras Epidemiol [revista en Internet]. 2015 [cited 20 Abr 2017] ; 18 (3): [aprox. 10p]. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2015000300618.

15. Rodríguez Ricardo E, Santana Fernández KA, Fong González Y, Rey Ferrales Y, Jacas Gómez MJ, Quevedo Peillón K. Evaluación del programa de detección precoz del cáncer bucal. AMC [revista en Internet]. 2014 [cited 16 May 2017] ; 18 (6): [aprox. 14p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552014000600007&lng=e.

16. Vargas-Ferreira F, Nedel F, Etges A, Gomes AP, Furuse C, Chaves Tarquinio SB. Etiologic factors associated with oral squamous cell carcinoma in non-smokers and non-alcoholic drinkers: a brief approach. Braz Dent J [revista en Internet]. 2012 [cited 16 May 2017] ; 23 (5): [aprox. 13p]. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-64402012000500020&lng=en.

17. Mateo-Sidrón Antón MC, Somacarrera Pérez ML. Cáncer oral: genética, prevención, diagnóstico y tratamiento. revisión de la literatura. Av Odontoestomatol [revista en Internet]. 2015 [cited 16 May 2017] ; 31 (4): [aprox. 5p]. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852015000400002&lng=es.

18. García Kass AI, Domínguez Gordillo AA, García Núñez JA, Cancela Rivas G, Torres Salcines J, Esparza Gómez GC. Revisión y puesta al día en cáncer de lengua. Av Odontoestomatol [revista en Internet]. 2013 [cited 16 May 2017] ; 29 (5): [aprox. 8p]. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852013000500005&lng=es.

19. Batista Marrero K, Niño Peña A, Martínez Cañete M. Rol de los factores ambientales en la aparición del cáncer bucal. CCM [revista en Internet]. 2014 [cited 16 May 2017] ; 18 (3): [aprox. 7p]. Available from: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812014000300014&lng=es.

20. Zygogianni AG, Kyrgias G, Karakitsos P, Psyrri A, Kouvaris J, Kelekis N, et al. Oral squamous cell cancer: early detection and the role of alcohol and smoking. Head Neck Oncol [revista en Internet]. 2011 [cited 20 Abr 2017] ; 3: [aprox. 6p]. Available from: http://www.headandneckoncology.org/content/3/1/2.

21. Shetty SR, Babu S, Kumari S, Shetty P, Hegde S, Karikal A. Status of trace elements in saliva of oral precancer and oral cancer patients. J Can Res Ther [revista en Internet]. 2015 [cited 20 Abr 2017] ; 11 (1): [aprox. 5p]. Available from: http://www.cancerjournal.net/text.asp?2015/11/1

/146/137973.

22. Ding Y, Yao H, Yao Y, Fai LY, Zhang Z. Protection of dietary polyphenols against oral cancer. Nutrients [revista en Internet]. 2013 [cited 24 Abr 2017] ; 5 (6): [aprox. 6p]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3725499.

23. Secchi DG, Aballay LR, Galíndez MF, Piccini D, Lanfranchi H, Brunotto M. Red meat, micronutrients and oral squamous cell carcinoma of argentine adult patients. Nutr Hosp [revista en Internet]. 2015 [cited 24 Abr 2017] ; 32 (3): [aprox. 6p]. Available from: http://www.aulamedica.es/gdcr/index.php/nh/article/download/9277/pdf_8342.

24. Galeone C, Edefonti V, Parpinel M, Leoncini E, Matsuo K, Talamini R, et al. Folate intake and the risk of oral cavity and pharyngeal cancer: a pooled analysis within the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. Int J Cancer [revista en Internet]. 2015 [cited 26 Abr 2017] ; 136 (4): [aprox. 8p]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.29044/full.

25. Gheno JN, Martins MA, Munerato MC, Hugo FN, Santana Filho M, Weissheimer C, et al. Oral mucosal lesions and their association with sociodemographic, behavioral, and health status factors. Braz Oral Res [revista en Internet]. 2015 [cited 16 May 2017] ; 29 (1): [aprox. 4p]. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-83242015000100289&lng=en.

26. Khajuria N, Metgud R. Role of bacteria in oral carcinogenesis. Indian J Dent. 2015 ; 6 (1): 37-43.

27. De Guglielmo Z, Veitía D, Ávila M, Fernandes A, Liuzzi JF, Correnti M, et al. Virus herpes simple en muestras de cáncer de cabeza y cuello positivas para VPH. Rev Venez Oncol [revista en Internet]. 2015 [cited 16 May 2017] ; 27 (2): [aprox. 8p]. Available from: http://www.redalyc.org/pdf/3756/375641010002.pdf.

28. Batista Castro Z, Rodríguez Pérez I, Miranda Tarragó JD, Rengifo Calzado E, Rodríguez Obaya T, Fernández Jiménez ME. Relación histopatológica de la displasia epitelial con la oncoproteína p53 en la leucoplasia bucal. Rev Cubana Estomatol [revista en Internet]. 2012 [cited 16 May 2017] ; 49 (1): [aprox. 8p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75072012000100004&script=sci_arttext&tlng=en.