



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

BIOMARCADORES DE CÁNCER ORAL EN SALIVA.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

MARIANA ALCÁNTARA GALICIA.

TUTOR: M.C.C.D. AFRANIO SERAFÍN SALAZAR ROSALES.

ASESOR: Dr. LUIS FERNANDO JACINTO ALEMÁN.

MÉXICO, D.F.

2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*Antes que nada gracias **DIOS** por permitirme llegar a esta etapa de mi vida, por seguir viva y por poder ver un sueño más culminado.*

A mi madre María Teresa por enseñarme que todo en esta vida es posible, por mostrarme como ser una guerrera y luchar por lo que quiero, por apoyarme en todas mis decisiones y sueños, por darme siempre lo mejor y ser la persona que soy, te amo y no hay forma de agradecer este sueño de ambas cumplido. A mi hermano Edgar Daniel que me ha soportado y que a pesar de peleas y risas siempre estuvimos y estaremos juntos, te quiero, gracias por ser el mejor hermano que puedo tener.

A mi principal ángel, mi "colachón", Dios cuanto te echo de menos, te quiero, abuelito Jaime Galicia (Q.E.P.D.) que a pesar que no me vio en persona iniciar este camino sé que me apoyó desde donde esté, que me guió y que me dió su consuelo en momentos de desesperación y agotamiento, que me acompañaba en mis desvelos hasta el final y solo puedo decirte que vamos por más. A mi abuelita Mami, mi segunda madre, siempre estás en mi corazón, te quiero. A mi familia, mis tías Verónica y Margarita por creer en mí siempre, por alentarme y apoyarme, a mis primos Michelle, Mario y Gis gracias por estar ahí de alguna manera como pacientes o desde la lejanía, pero siempre juntos.

A mis amigos, quisiera no omitir nombres pero solo diré gracias a todos, especialmente a Mel mi hermana por aguantar mis cambios y nunca dejarme atrás, Mariana Girón por empezar este viaje conmigo desde la prepa, Mafer y Mariana Caldera gracias por la amistad desde primero y por lo aprendido en este camino, Bere y Alexia que el inglés nos hizo grandes amigas, Karina y Karen gracias por haber estado juntas en los momentos de estrés, risas, correr a posgrado-Venus-biblioteca durante el seminario, las quiero a todas, a mis muchachos de la periférica Andrés, Ricardo, Luis, Arturo y Agustín (Q.E.P.D.) porque nunca pensé poder conocer y ser amiga de 5 monstruos como ustedes, me enseñaron muchas cosas en un solo año, los quiero muchachos. Una mención especial a Agustín, te quiero y esto es de los dos, gracias por todo, por recordarme que tengo que vivir al máximo día a día. Nancy, gracias simplemente por siempre estar ahí en cualquier momento y darme tu gran amistad te quiero hermana, Kika y Dra. Laura porque me

brindaron su amistad y su confianza, por los bailes y las cantadas, las quiero. Dra. Cristina Álvarez y Dra. Alejandra Palacios, gracias por la confianza, por el apoyo, por el aprendizaje y las risas en el trabajo.

A mi tutor Dr. Afranio Salazar y mi asesor Dr. Luis Fernando Jacinto, gracias por la paciencia, las enseñanzas durante este camino, por las risas, por su tiempo, por guiarme paso a pasito para terminar este trabajo. A la Dra. Luz del Carmen por tenernos esa paciencia infinita durante el seminario, por guiarnos y compartirnos sus conocimientos, gracias.

A mis maestros de la carrera, a todos buenos o malos, de cada uno aprendí lo que quiero y no quiero de mí, gracias.

A mi Facultad por abrirme las puertas del conocimiento, por ser mi alma mater.

A los pacientes que atendí a lo largo de mi educación y sobre todo aquellos que me brindaron su confianza y siguen conmigo.

A mi máxima casa de estudios, mi Universidad, por darme el arma más grande que puede tener el ser humano, el conocimiento.

Orgullosamente UNAM, y que por mi raza hable el espíritu.

México, pumas, Universidad.

Todo lo que hagas en esta vida será insignificante, pero es muy importante que lo hagas porque nadie más lo hará, como cuando alguien o algo entra a tu vida y una parte de ti dice: "No estás mínimamente preparado para esto", pero la otra parte dice: "Hazla tuya para siempre..."

Mahatma Gandhi...

ÍNDICE.

INTRODUCCIÓN	5
1. GENERALIDADES	6
1.1. Antecedentes.....	6
1.1.1. Marco histórico cáncer.	6
1.1.2. Marco histórico biomarcadores.....	9
2. SALIVA	12
2.1. Definición.....	12
2.2. Glándulas salivales.....	13
2.3. Composición.....	17
2.4. Funciones.....	18
3. CÁNCER	20
3.1. Definición.....	20
3.2. Ciclo celular.....	21
3.3. Factores de crecimiento.	24
3.4. Sellos distintivos del cáncer.....	26
4. CÁNCER ORAL	31
4.1. Definición.....	31
4.2. Carcinoma oral de células escamosas (COCE).	31
4.3. Características clínicas.....	32
4.4. Epidemiología.....	35
4.5. Diagnóstico.....	36
4.6. Tratamiento.	39
5. BIOMARCADORES	42
5.1. Definición.....	42
5.2. Clasificación.	43
5.3. Biomarcadores tumorales.....	44
5.3.1. Biomarcadores de cáncer oral en saliva.....	48
6. APLICACIONES DE LOS BIOMARCADORES EN ODONTOLOGÍA	59
CONCLUSIONES	62
REFERENCIAS	64



INTRODUCCIÓN.

Actualmente el cáncer oral es una enfermedad de importancia mundial, especialmente el carcinoma oral de células escamosas (COCE) que es el más representativo de estas neoplasias en boca, representando el 5% y ocupando el número 12 de todas las neoplasias malignas en el mundo, generando miles de defunciones al año. Por lo cual se han incrementado las investigaciones clínicas y tecnológicas para realizar un diagnóstico precoz, un mejor tratamiento, pronóstico y entender cada vez mejor la patogenia del cáncer en general. Un representante importante de estos nuevos auxiliares son los biomarcadores tumorales, que se definen como indicadores a nivel molecular, bioquímico o celular que nos brindan una señal del estado biológico de nuestro organismo, que aparecen al provocarse una situación específica; algunos nos brindan información sobre el diagnóstico, pronóstico y como diana terapéutica, otros solo brindan información sobre la génesis del trastorno estudiado.

En el campo de la odontología se pueden emplear los biomarcadores para el cáncer oral, la enfermedad periodontal y el Síndrome de Sjögren, en este trabajo nos centramos en los biomarcadores de cáncer oral en saliva, por lo cual se realiza la revisión bibliográfica de los marcadores que han surgido en las más recientes investigaciones, la importancia de que el odontólogo de práctica general los conozca y los llegue a emplear en caso de ser necesario como método diagnóstico precoz contra el cáncer oral en un futuro.

1. GENERALIDADES.

1.1. Antecedentes.

1.1.1. Marco histórico cáncer.

El cáncer como toda enfermedad tiene un desarrollo en su estudio (oncología), este ha existido a lo largo de la historia de la humanidad, una de las primeras descripciones, se encuentra en "El papiro de Edwin Smith" (3000 a.C.), donde se describen ocho casos de tumores de mama o úlceras en Egipto que fueron tratados con cauterización y menciona que no existía tratamiento para la enfermedad.¹



Figura 1 Papiro de Edwin Smith¹

Hipócrates en el año 400a.C, atribuyó el cáncer a un exceso de bilis negra, fue el primero en usar las palabras "carcinos" y "carcinoma" para describir los tumores. El origen de la palabra "cáncer" se atribuye o deriva de la palabra griega "karkinos", o cangrejo, nombre que se atribuía a la aparición de vasos sanguíneos en los tumores imitando las tenazas de un cangrejo estirándose.^{1, 2}

En el 168 a.C. Galeno, médico romano, creía que el cáncer era curable en las primeras etapas. Utilizó el término "oncos" para referirse a la hinchazón en los tumores.³

En 1190 Moisés Maimónides, médico, científico y filósofo, en su quinto tratado mencionó aforismos quirúrgicos, algunos pertenecen al tratamiento de cáncer. Su tratamiento de tumores grandes, involucraba el



"extirpar el tumor y sus alrededores hasta el punto de tejido sano, excepto si el tumor contiene vasos grandes y/o el tumor se sitúa muy cerca de algún órgano principal, la escisión es peligrosa".⁴

En 1829 Joseph Claude Anthelm Recamier fue el primero en reconocer la metástasis del cáncer.⁵

En 1838 Johannes Müller, patólogo alemán, publicó: *Über den feineren Bauderkrankhaften Geschwülste* (La naturaleza y características estructurales del cáncer y de esos crecimientos patológicos que se pueden confundir con el mismo), estableció la histología patológica como una rama independiente de la ciencia. Demostró que el cáncer está compuesto de células, aunque él pensaba que las células cancerosas surgían de células anormales o de un 'blastema' (el tejido indiferenciado del cual se creía que las células surgían) entre tejidos normales.¹

En 1860, Karl Thiersch, mostró que la metástasis es a través de la propagación de las células malignas y no a través de un líquido no identificado.¹

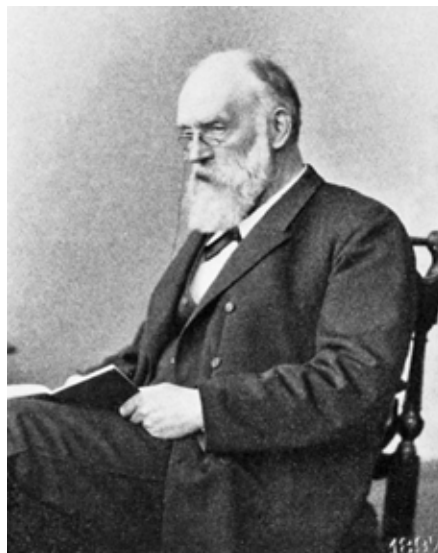


Figura 2 Karl Thiersch¹



Rudolf Virchow, padre de la patología celular, brindó las bases científicas para el estudio anatomopatológico del cáncer.¹

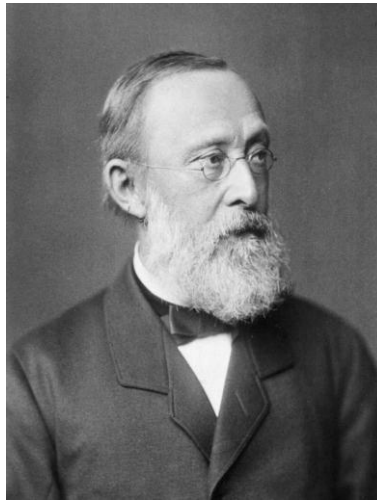


Figura 3 Rudolf Virchow¹

La primera prueba utilizada como diagnóstica para el cáncer fue la de Papanicolaou, desarrollada por George Papanicolaou.¹

En 1939 Charles Brendon Huggins, descubrió que las hormonas eran necesarias para el crecimiento de ciertos tipos de cánceres y estableció la base para la terapia hormonal.⁶

En 1946 Louis Goodman: descubrió y publicó el primer documento reportando el uso de mostazas nitrogenadas como los primeros agentes quimioterapéuticos contra la Enfermedad de Hodgkin, el linfoma y las leucemias.⁷

En 1970, los avances en las pruebas de imagen como la ecografía, tomografía, resonancia magnética y tomografía por emisión de positrones sustituyeron a muchas de las operaciones de exploración.

Se descubrieron dos familias de genes importantes relacionados al cáncer, los oncogenes y genes supresores tumorales.¹



En 1976 Harold E. Varmus y J. Michael Bishop: descubrieron el primer oncogén celular: Src.¹

En 1986 Stephen H. Friend y otros: aislaron el primer gen supresor de tumores (GST), Rb, fue uno de los primeros GST asociados con una forma de cáncer heredado.¹

En 1995 el Primer chip de ADN, conocido como Microarray, fue construido y utilizado para medir la expresión genética en plantas.⁸

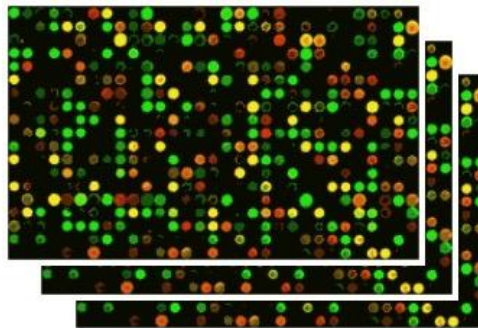


Figura 4 Microarray⁸

En 1999 se dio la primera creación artificial exitosa de células tumorales, por primera vez en un laboratorio, células epiteliales y fibroblastos humanos fueron transformados a células tumorales.⁹ Esto fue logrado por la expresión de la telomerasa (hTERT), de la oncoproteína T-grande del virus simiano 40, y el alelo oncogénico de H-ras.⁹ Esto sugirió que ciertas moléculas son fundamentales para el desarrollo neoplásico, lo cual reforzó la idea de que también podían ser empleadas otras moléculas cuya finalidad fuera reforzar o incluso establecer un diagnóstico, es decir, la búsqueda de biomarcadores tomó más fuerza.

1.1.2. Marco histórico biomarcadores.

Un biomarcador se define como una característica que puede ser medida-evaluada como un indicador de procesos biológicos normales, patológicos o respuestas farmacéuticas en un tratamiento.¹⁰



Han sido diversos los biomarcadores considerados a través de la historia (Cuadro1). El objetivo principal de un biomarcador es poder ser localizado dentro de tejidos y/o fluidos relacionados con la neoplasia, no obstante, en ciertas ocasiones, la invasividad de los procedimientos para su obtención puede ser una limitante.

Cuadro1. Marco histórico biomarcadores.

Año	Autor	Marcador tumoral o hecho histórico.
1846	H.Bence Jones	Proteína de Bence Jones.
1927		Gonadotrofinacoriónica (nCG).
1928	W.H. Brown	Síndrome de hormonas ectópicas.
1930	B. Zondek	Gonadotrofinacoriónica humana (nCG).
1932	H. Cushing	Hormona adrenocorticotrópica.
1938		Fosfatasa ácida.
1949	K. Oh-Util	Deleción de antígenos de grupos sanguíneos.
1950	C. Markert	Isoenzimas.
1960	P.Ncwell D.Hunger-ford	Uso de la palabra biomarcador o marcador. Inmunoensayo. La utilización definitiva de los biomarcadores se dio por: El desarrollo de análisis modernos del ligando. Por producción de anticuerpos monoclonales. Cromosoma Filadelfia.
1963	G.I. Abelev	Alfafeto proteína (AFP).
1965	P.Gold S.Freeman	Antígeno carcinoembrionario (CEA).
1969	R.Heubner G.Todaro	Oncogenes.
1970		Pruebas de suero desarrollada para detectar varios tipos de cáncer.
1975	H. Kohler C.Milstein H.Koprowski	Anticuerpos monoclonales CA 125, CA 153 y CA 199.
1980		Antígeno próstata específico (PSA). Búsqueda de biomarcadores para establecer situaciones de susceptibilidad, precancerosas o detección temprana del cáncer, que sirvan para identificar poblaciones con riesgo elevado de padecer algún tipo de éste, gracias al desarrollo del ADN recombinante y las técnicas de análisis de los ácidos nucleicos (reacción en cadena de la polimerasa PCR, secuenciación, microarreglos y espectrometría de masas).
1986	Dra.R. Levi	Descubrimiento de factores de crecimiento nervioso y epidermoide en



	Montaicini Dr. S. Cohen.	saliva.
1987		Se establece formalmente el término biomarcador por el consejo nacional de investigación de los Estados Unidos, a través del comité de marcadores biológicos.
1990	Michaels y Kirk	Identificaron biomarcadores para el reumatismo y la gota.
1994 1995		BCRA1 y BCRA2, gen ErbB2, oncogén HER-2/neu. Troponina cardiaca T CCNT.
2000		RT-PCR micro arreglos. Espectrometría de masa.

Marco histórico biomarcadores.^{11, 12,13}



2. SALIVA.

2.1. Definición.

Es una secreción compleja proveniente de las glándulas salivales, las cuales se clasifican en glándulas mayores (93% del aporte total de saliva) y glándulas menores (7% del aporte total de saliva). Es estéril cuando proviene de las glándulas salivales, pero deja de serlo cuando entra en contacto con el fluido crevicular, restos de alimentos, microorganismos, células descamadas de la mucosa oral, entre otros.¹⁴

Diariamente se produce un rango de 1.5 litros de saliva,¹⁵ la producción se controla por el Sistema Nervioso Autónomo, principalmente por las señales nerviosas parasimpáticas,¹⁶ durante el día este rango varía, en relación con el ritmo circadiano, en reposo la secreción varía entre 0.25-0.35 ml/minuto y es producido mayormente por las glándulas submandibulares y sublinguales.¹⁷ En presencia de estímulos (sensitivos, eléctricos o mecánicos), se puede alcanzar un volumen de 1.5 ml/minuto, pero el mayor volumen se alcanza antes, durante y después de comer y disminuye considerablemente al dormir. La salivación por minuto tiene un aproximado de 0.3-0.7 ml.¹⁵ Se calcula que las glándulas parótidas y las submandibulares producen en conjunto entre 80-90% del volumen diario total salival, las sublinguales el 15% y las glándulas salivales menores producen entre 5-10%, destacando en la producción de la saliva en reposo.¹⁷

La secreción de cada glándula salival posee características diferentes, aunque en la cavidad oral se mezclan y conforman la saliva mixta, que cuenta con un pH de 6 a 7 y una viscosidad, se encuentra compuesta por un 99% de agua, un 0.3% de proteínas y un 0.2% de sustancias inorgánicas.¹⁸ Durante el día hay un recambio salival aproximadamente 700- 800 veces, lo cual nos ayuda a eliminar el exceso de bacterias y restos de alimento.¹⁹



La secreción salival es formada por respuesta a estímulos sensoriales relacionados con la alimentación y el olfato, que son comunicadas al núcleo salivar superior o nervio intermedio (situado en la protuberancia) y el núcleo salivar inferior o nervio glosofaríngeo (bulbo raquídeo).²⁰

Hay dos tipos principales de secreción proteínica, una secreción serosa, compuesta principalmente por la amilasa, que se encarga de la deglución y una secreción mucosa formada por la mucina, encargada de la lubricación.²⁰

2.2. Glándulas salivales.

Están formadas por células acinares y pequeños ductos que desembocan en la cavidad oral.¹⁵ Como se mencionó anteriormente se clasifican en glándulas salivales mayores, siendo tres: glándulas parótidas, las submandibulares y las sublinguales, (en el cuadro 2 se mencionan las características de éstas, en la figura 5 se esquematizan) y las glándulas salivales menores (secundarias, accesorias o intrínsecas), que están conformadas por grupos de ácinos, ubicados en la mucosa o submucosa de la cavidad oral, excepto en la encía, y parte anterior y media del paladar duro.¹⁷

Cuadro 2. Características generales de las glándulas salivales mayores.

	Glándulas parótidas.	Glándulas submandibulares.	Glándulas sublinguales.
Localización.	Región parótidomaseterina, por detrás y lateral a la rama mandibular, delante de la apófisis mastoides y de los músculos estilogideos, y lateral a la pared faríngea.	Triángulo submandibular, cerca del ángulo de la mandíbula. Por detrás y por debajo del borde libre del músculo milohiideo.	Región anterior del piso de boca, debajo de la mucosa bucal, entre la lengua y la cara medial del cuerpo de la mandíbula.
Tamaño.	6 cm. de longitud. 3-4 cm. de ancho.	4-5 cm. de longitud.	5 mm. de altura. 7-8mm. de ancho.
Peso.	25-30 gr.	8-15 gr.	3 gr.
Composición.	Acinares compuestos.	Túbuloacinar.	Compuestos túbuloacinar y tubulares.
Secreción.	Serosa pura.	Mixta (seromucosa).	Mixta (mucoserosa).
Ácinos.	Serosos.	Serosos y mixtos, con	Mucosos y mixtos, con



		predominio seroso.	predominio mucoso.
Conductos intercalares.	Largos y delgados.	Cortos.	Poco desarrollados.
Conductos estriados.	Bien desarrollados.	Más largos que en la parótida.	Muy cortos con pocas estriaciones.
Conducto principal.	Stenon. Ubicado entre el primer y segundo molar superior. Longitud de 15-44 mm, diámetro 3 mm.	Wharton. Ubicado en las carúnculas sublinguales a cada lado del frenillo lingual. Diámetro de 2-3 mm.	Bartholin y otros menores. Ubicados a lado del frenillo lingual, el más importante de los menores se llama de Walther.
Cápsula.	Bien definida.	Bien definida.	Delgada y poco definida.
Relaciones anatómicas.	Nervio facial. Espacio parafaríngeo. Ramas de arteria carótida externa, la irriga. El drenaje venoso se realiza por la vena yugular externa. Tiene ganglios linfáticos intra y extraparotídeos, su drenaje es vía submandibular a ganglios cervicales superiores profundos.	Ramas del nervio facial, rama mandibular y cervical. Nervio lingual. Nervio hipogloso. Irrigada por ramas de la arteria facial y submentoniana, el drenaje venoso es a través de la vena facial. Los ganglios submaxilares y la cadena yugular interna recibe el drenaje linfático.	Su parte posterior contacta con la glándula submandibular.
Otras características.	Abundantes adipocitos. Color rosado. Superficie lobulada. Su nervio excretor es el auriculotemporal. Secreción rica en amilasa, proteínas (protelina, proteína secretora rica en leucina, sialomucinas y sulfomicinas)	Numerosos adipocitos, pero menos que en la parótida. Color gris rosado. Secreción más viscosa que la parótida y rica en glicoproteínas sulfatadas, cistatinas, entre otras, NGF y EGF.	Ausencia de adipocitos. Forma de oliva aplastada. No es una única glándula, resulta de la unión de una serie de glándulas. Por ello posee de 15-30 conductos excretores por cada glándula.

Características generales de las glándulas salivales mayores ^{17, 20,21}

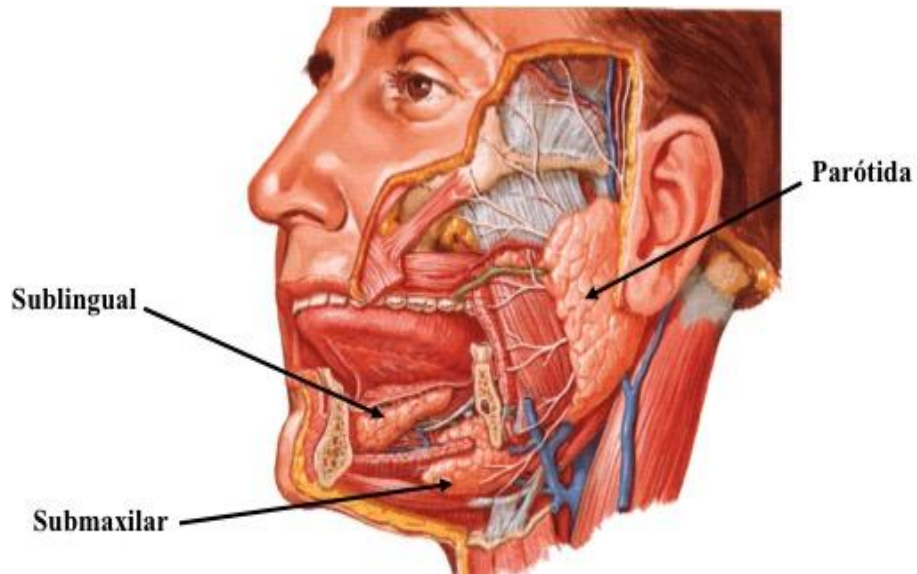


Figura 5. Estructura macroscópica de las glándulas salivales mayores ²¹

Glándulas salivales menores.

Están rodeadas por tejido conectivo que no constituye una verdadera cápsula, tienen un sistema ductual rudimentario, no siempre se identifican sus conductos intercalares o estriados y los excretorios son cortos.^{17, 20}

De todas las glándulas menores, las únicas serosas son las de Von Ebner (localizadas en el borde y dorso lateral de la lengua, específicamente en la región V lingual), las restantes son mixtas con predominio mucoso. Su innervación es parasimpática. Elaboran más del 70% de las mucinas y cantidades importantes de IgAs, lisozimas y fosfatasa ácida salivales.^{17,}

²²

Glándulas labiales.

Son acúmulos acinares provistos de cordones secretorios o excretantes pequeños y cortos, que se localizan en la cara interna de los labios, confiriéndole su aspecto granular a la mucosa labial. Éstas aportan más de un tercio de las IgA.²³



Glándulas genianas (bucales o vestibulares).

Formadas por dos grupos:

1. Genianas o yugales, distribuidas en los carrillos.
2. Retro molares o molares, localizadas cerca del conducto de Stenon.²³

Glándulas palatinas.

Ubicadas en la submucosa del paladar duro, aproximadamente son 250 lobulillos glandulares, en paladar blando y úvula, se encuentran 100 lobulillos en el primero y 12 en la úvula. Por la carencia de submucosa en el rafé palatino es por lo que hay ausencia de glándulas en dicha zona, localizándose principalmente en la zona lateral y posterior de la bóveda palatina (entre la mucosa y el hueso) y sus conductos desembocan a cada lado del rafé palatino. En el paladar blando se abren hacia la superficie nasal, y las que desembocan en la cavidad oral son más voluminosas. Éstas aportan mucinas, cistatinas y amilasa.^{17, 24}

Glándulas linguales.

Son tres: las glándulas linguales anteriores (Blandin y Nuhn), son dos masas glandulares voluminosas, localizadas entre los adipocitos y haces musculares de la punta lingual en su superficie ventral. Contienen ácidos serosos, sus conductos desembocan en la cara ventral de la lengua, próximo al frenillo, aportan mucinas. Las glándulas de Weber (dorsoposterior), son formaciones glandulares bilaterales, localizadas en la zona dorsal de la raíz lingual. Sus conductos desembocan en el fondo de las criptas amígdalanas linguales, tienen una función mecánica y defensiva, ya que evita la acumulación de restos celulares y la proliferación de microorganismos. Por último, las glándulas de Von Ebner (linguales), es un grupo impar de pequeñas masas glandulares, se localizan en el borde y dorso lateral de la lengua, específicamente en la región V lingual; sus conductos desembocan en el surco circunvalado de



las papilas calciformes y en los pliegues que separan a las papilas foliadas de sus vecinas. Participan en procesos sensoriales, digestivos y defensivos. Su secreción contiene gustina (anhidrasa carbónica) que modula el balance iónico, hídrico y ácido-base, aporta principalmente IgAs, lisozimas y peroxidasa.²⁴

2.3. Composición.

Se divide principalmente, como se mencionó anteriormente en su mayoría por agua 99%, un 0.3% de proteínas y un 0.2% de sustancias inorgánicas, en el cuadro 3 se menciona los principales componentes de cada grupo y en el cuadro 4 las concentraciones, origen y funciones de las principales proteínas de la saliva.

Cuadro 3. Composición de la saliva.

Proteicos y glicoproteínas.	Amilasa salival o ptilina, mucinas, lisozimas, IgAs, proteínas ácidas ricas en prolina, cistatinas, histatinas, estaterinas. En menor cantidad, eritropoyetina, catalasas, peroxidasas, lactoperoxidasa, ribonucleasa, calicreína, estereasa, anhidrasa carbónica secretora, IgM e IgG, tromboplastina, desoxirribonucleasa, fosfatasa ácida, NFG y EGF.
Orgánicos no proteicos.	Úrea, ácido úrico, colesterol, AMP cíclico, glucosa, citrato, lactato, amoníaco y creatinina.
Inorgánicos.	Na ⁺ , K ⁺ , Ca ⁺⁺ , cloruros, fluoruros, tiocianatos, fosfatos y bicarbonatos.

Composición de la saliva¹⁷

Cuadro 4. Concentraciones de las proteínas salivales.

Proteína	Origen	Función	Concentración
Amilasa salival	Parótida	Digestión	3257+/- 1682U/ml.
	Submandibular	Lubricación	1080.0+/- 135.6 IU/l.
		Antibacterial	476+/- 191 µg/ml.
Albumina	Plasma	Transporte de	0.2+/-0.1 mg/ml.
	Parótida	proteínas	0.8-192 mg/dl.
	Submandibular Sublinguales	Buffer	
Cistatinas	Parótida	Antimicrobiana	14.3 kDa 58+/-25 µg/ml



	Submandibular Sublinguales	Antiviral Protección Remineralización	14.2 kDa 91+/-46 µg/ml
Histatinas	Parótida Submandibular Sublinguales	Antifúngico Mineralización	1190+/-313 µg/ml
IgA	Parótida Submandibular	Antimicrobiana	124.3-335.3 µg/ml
Lactoferrina	Mucosas > serosas	Antimicrobiana	3.7+/-2.5 µg/ml
Lisozimas	Sublinguales > submandibular y parótida	Antimicrobiana	3.5-92.0 µg/ml. 21.8+/-2.5 mg/dl. 59.7-1062.3 µg/ml.
Mucinas	Parótida	Lubricación Protección	2.4+/-1.7 U/ml.
PRPs	Parótida Submandibular	Homeostasis Protección	Ácido 456+/-139 µg/ml. Básico 165+/-69 µg/ml.
Estaterinas	Parótida	Unión a Ca ⁺⁺ Protección Lubricación	4.93+/-0.61 µmol/l 36+/-18 µg/ml
Transferinas	Plasma		0.58+/-0.2 mg/dl.

Concentraciones de las proteínas salivales.^{14, 25}

La saliva que es estimulada contiene una mayor concentración de Na⁺ y Cl⁻, bicarbonatos, proteínas y menores cantidades de urea, fosfatos y Mg⁺⁺, una alta ingesta en carbohidratos aumenta los niveles de amilasa. Cuando se encuentra en estimulación continua, los componentes orgánicos disminuyen, porque hay un progresivo agotamiento de los contenidos celulares.²⁰

2.4. Funciones.

Las principales funciones de la saliva en la cavidad oral se enlistan en el cuadro 5. Actualmente se está usando como alternativa para el diagnóstico, de algunas enfermedades, como elemento para monitorizar la evolución de determinadas patologías o la dosificación de medicamentos o drogas, además de que nos ofrece una estupenda accesibilidad en su obtención, ya que es fácil y no invasiva en



comparación con otros líquidos del cuerpo. La razón porque la saliva es ocupada como medio diagnóstico es debido a su intercambio con las sustancias existentes en el suero humano. Una fina capa de células epiteliales separa a los conductos salivales de la circulación sistémica lo que permite la transferencia de sustancias a la saliva por un medio de transporte de difusión activa a través de la membrana celular, o la difusión pasiva a través de un gradiente de concentración.^{25, 26}

Al compararla con la sangre, la saliva contiene una menor cantidad de proteínas, por lo que disminuye el riesgo de la interferencia no específica y las interacciones hidrostáticas. Dentro de la sangre, la concentración de proteínas puede variar mientras que la composición de la saliva, no es tan variable como el suero y debería reflejar con más precisión la condición actual del cuerpo en un momento dado.²⁵

La saliva contiene proteínas expresadas localmente y otras sustancias que se utilizan como indicadores de enfermedades, biomarcadores, están relacionados con la salud y la condición de individuos, pueden cambiar en gran medida cuando distintas enfermedades afectan al cuerpo.^{25, 26}

Cuadro 5 Principales funciones de la saliva y sus componentes.

Funciones.	Componentes.
Lubricación.	Mucina, glicoproteínas ricas en prolina y agua.
Antimicrobiana.	Lisozima, lactoferrina, lactoperoxidasa, mucinas, cistatinas, histatinas, inmunoglobulinas, proteínas ricas en prolina e IgA.
Mantenimiento de la integridad de la mucosa.	Mucinas, electrolitos y agua.
Limpieza.	Agua.
Capacidad de tampón y remineralización.	Bicarbonato, fosfato, calcio, staterina, proteínas aniónicas ricas en prolina y flúor.
Deglución.	Agua y mucinas.
Digestión.	Amilasa, lipasa, ribonucleasas, proteasas, agua y mucinas.
Sabor.	Agua y gustatina.
Fonación.	Agua y mucina.

Principales funciones de la saliva y sus componentes.¹⁴

3. CÁNCER.

3.1. Definición.

El término cáncer de acuerdo con la OMS y la Sociedad Americana del cáncer es una enfermedad en la cual existen más de 100 tipos diferentes, caracterizadas por el proceso de crecimiento y diseminación incontrolado de células anormales, afectando a cualquier parte del cuerpo (el tumor invade tejido circundante, provocando metástasis, por sistema sanguíneo y por el sistema linfático).^{27, 28} Se considera que es el resultado de acumulaciones de alteraciones moleculares en los procesos celulares de proliferación, apoptosis, angiogénesis y reparación génica. Es de origen monoclonal por comenzar en una sola célula que es afectada, la cual ira generando más células afectadas.²⁹

La carcinogénesis se define como el proceso en el cual una célula “normal” se transforma en una célula cancerosa, las células son las unidades más pequeñas que forman el cuerpo.³⁰

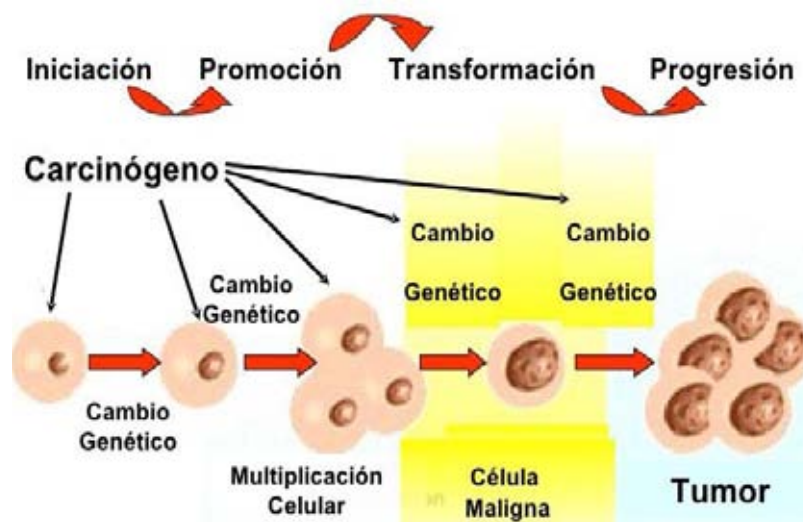


Figura 6 Carcinogénesis.²⁹

Los cambios o mutaciones que ocurren en los genes alteran al ciclo celular, los principales son, que las células adquieren la habilidad de crecer y realizar mitosis sin la necesidad de señales apropiadas y/o en



presencia de señales inhibitorias, hay cambios en su citoesqueleto, reducción en su adhesión entre las células y célula-matriz extracelular, que da lugar a formación de masas celulares, tienen la habilidad para migrar y propagarse en todo el cuerpo, presentan cambios nucleares y producen enzimas que permiten realizar metástasis, durante este proceso intervienen además los factores de crecimiento, protooncogenes y genes supresores tumorales.^{29,30}

3.2. Ciclo celular.

Es una serie ordenada de procesos que permite que las células crezcan, aumenten sus componentes intracelulares (proteínas y organelos), dupliquen su material genético y se dividan para originar dos células hijas con las mismas características, hay dos fases interfase y mitosis o división celular, durante el tiempo que ocurre el ciclo celular, la mitosis ocupa un 10%, mientras que la interfase un 90%. Este ciclo depende de condiciones ambientales favorables y de la presencia de factores de crecimiento celular.^{31,32,33} La proliferación celular es estimulada por factores de crecimiento solubles y señales de la matriz extracelular (MEC), esto se transmite a través de integrinas.³³

La interfase es el periodo más largo, es la etapa en que la célula crece y el ADN se duplica, comprende tres periodos, G1 (pre síntesis), S (síntesis de ADN) y G2 (premitótica).³¹

Fase G1, representa el crecimiento celular y se encuentra muy activa metabólicamente (duplica su tamaño y masa) con síntesis de proteínas y ARN, este ocurre entre el fin de una mitosis y el inicio de la síntesis de ADN.

Fase S, se produce la replicación o síntesis del ADN, cada cromosoma se duplica y queda conformado por dos cromátidas idénticas, el núcleo contendrá el doble de proteínas nucleares y ADN.



Fase G₂, continúa la duplicación de proteínas y ARN, hay cambios a nivel estructural (principios de división celular), su final es cuando los cromosomas se condensan al inicio de la mitosis.

Mitosis, es la división celular de las células somáticas (ha adquirido ciertas características como tamaño, volumen, almacenamiento de energía), pueden replicar su ADN y dividirse en dos células hijas iguales (diploides) y se reparte el material genético duplicado, a través de la segregación de los cromosomas, consta de cuatro fases, profase, metafase, anafase y telofase.^{31, 32}

Cuando ya no se requieren más células, éstas entran en un estado denominado G₀ o fase de reposo, en el cual abandonan el ciclo celular y entran en un periodo de latencia o quiescente, estas células mantienen un metabolismo activo, y si se estimulan abandonan esta fase y entran al ciclo celular.³¹

Durante todo el ciclo celular hay múltiples controles intra y extracelulares, la regulación intracelular se lleva a cabo por las proteínas que activan o inhiben a otras proteínas en las diferentes fases del ciclo celular, las principales son, las que permiten el progreso del ciclo, complejo cdk-ciclina, y las inhibidoras de cdk, proteína CIP y las INK4. Una mutación en los genes que las codifican normalmente (supresores tumorales) o una pérdida de la función de alguna de estas proteínas, crearán un descontrol sobre el ciclo, provocando una proliferación celular con errores.³¹

Para el control del ciclo celular, los puntos de control, que son cuatro, nos ayudan a realizar o restringir las acciones necesarias en cada fase del ciclo, uno es un punto de restricción y tres son puntos de control.



El punto de restricción se encuentra casi al final de G1, se encuentra controlado por el medio y por la capacidad de inducción de la célula durante el ciclo celular. Los responsables intracelulares son los complejos cdk4 y cdk6.³¹

Los puntos de control, es donde se revisan las características del medio y de la célula para continuar el ciclo celular, si se encuentra alguna alteración, se mandan señales a otras proteínas para reparar los daños, un ejemplo sería el ADN dañado, donde el gen supresor de tumores p53 se activa para inhibir la progresión del ciclo celular.³³ El primer punto de control se encuentra después del punto de restricción, en éste se lleva a cabo la revisión de las condiciones del medio, se buscan factores externos que induzcan el progreso del ciclo (éstos estimulan la síntesis de proteínas como cdk's y ciclinas, sin éstas, la continuación y el control del ciclo celular serían imposibles), revisa el crecimiento celular y que el material genético este intacto, las proteínas que actúan son cdk2-ciclina E.^{31, 32}

El segundo punto de control se encuentra al final de G2, está formado por los complejos cdk1-ciclina A y B, su actividad se denomina factor promotor de la mitosis (MPF). En este punto se revisa que el material genético se haya duplicado totalmente, que no tenga errores y que haya un medio extracelular adecuado.^{31,32}

El último punto de control se encuentra en la fase M (entre la metafase y anafase), se encarga de revisar que todos los cromosomas se hayan unido al huso mitótico, si un cinetocoro no está unido, manda una señal al sistema de control para bloquear la actividad de la cohesina e inactiva APC-cdc20, inhibiendo la liberación de separasa, que impide la separación de las cromátidas hermanas hasta que dicha señal desaparezca.³¹

En el control extracelular del ciclo, la entrada de la célula a su ciclo no es un proceso autónomo, requiere de la activación de las vías ciclinas-cdk por una señal por factores solubles de naturaleza proteica, los mitógenos, dándose la proliferación cuando es necesario. Estos controlan la división celular en la fase G1 y permiten la entrada a la fase S.^{31, 32,33.}

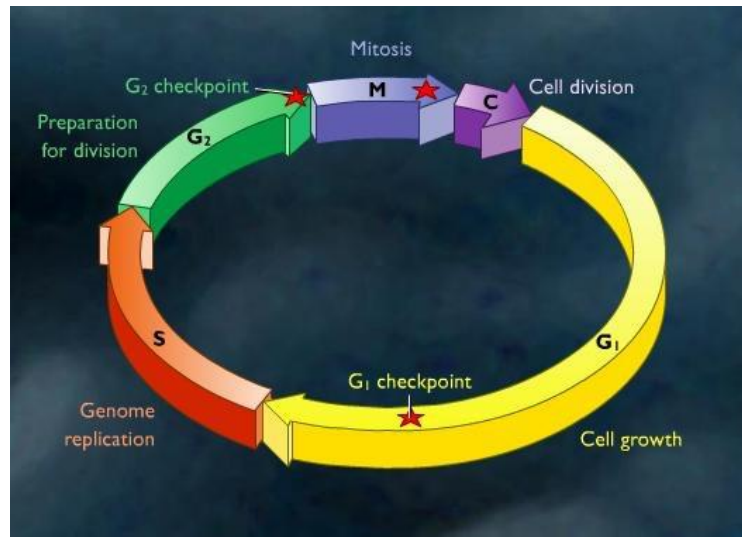


Figura 7 Ciclo celular³¹

3.3. Factores de crecimiento.

Los factores moleculares que intervienen en el crecimiento celular son la señalización celular y los receptores de superficie celular, éstos necesitan de mediadores solubles, como los factores de crecimiento polipeptídicos que se encuentran en suero, son un grupo de proteínas que se sintetizan localmente en todas las células, estimulan la proliferación celular (influyendo en la expresión de los protooncogenes), intervienen en casi todos los procesos fisiológicos.³³

Éstos actúan como ligandos que se unen a receptores específicos que mandarían señales a su célula diana, que estimulará la transcripción de genes, depende de la célula diana, las actividades inducidas por el factor, ya que son pleotropos, su nombre refleja su actividad o la fuente de donde se aisló. Las fuentes más típicas son los macrófagos, plaquetas, células mesenquimatosas, epitelio, mastocitos y linfocitos T.^{34,35}



Los principalmente asociados al cáncer son: cadena β del PDGF, FGF, TGF- α , HGF y VEGF.³⁶

Los protooncogenes, (Cuadro 6) son genes incluidos en el genoma humano que regulan el crecimiento y diferenciación celular, sus proteínas se expresan en diferentes momentos del ciclo celular. Determinados cambios estructurales y/o funcionales en estos contribuyen a la malignización de la célula convirtiéndolos en oncogenes, que producirán proteínas con expresión y función alterada, que favorecerá al crecimiento e invasión tumoral.³⁴

Cuadro 6. Principales oncogenes.

Oncogén	Tumor
C-myc	Leucemias, mama, estomago, pulmón y carcinomas de colon, neuroblastomas y glioblastos.
N-myc	Neuroblastomas, retinoblastomas y carcinoma de pulmón.
L-myc	Carcinomas de pulmón.
erb-B	Glioblastomas, carcinoma de células escamosas.
Erb-B2	Mama, glándulas salivales y carcinoma de ovario.
Int-2	Mama y carcinoma de células escamosas.
hst	Mama y carcinoma de células escamosas.
PRAD-1	Mama y carcinoma de células escamosas.
abl	Leucemia crónica de la línea celular mielógena K562
myb	Carcinoma de colon y leucemias.
ets-1	Linfoma.
rash	Carcinoma de vejiga.
rask	Pulmón, ovario y carcinoma de vejiga.
rasn	Línea celular de carcinoma de mama.
mdm-2	Sarcomas.

Principales oncogenes⁷⁰

Los genes supresores tumorales, (Cuadro 7) controlan el ciclo celular evitando el crecimiento excesivo en condiciones normales, al mutar estos genes sus proteínas no se expresan o dan lugar a proteínas no funcionales favoreciendo la aparición de la carcinogénesis al no haber



control en la mitosis. Se conocen algo más de 60 protooncogenes y 20 genes supresores.³⁵

Cuadro 7 Genes supresores tumorales.

Gen supresor.	Función.	Tumores asociados.
Rb1	Regulación del ciclo celular	Retinoblastoma, osteosarcoma.
p53	Detiene el ciclo celular y causa apoptosis en respuesta al ADN dañado	Sarcoma, cáncer de mama, gliomas.
APC/beta catenina	Inhibe la transducción de las señales.	Adenoma y adenocarcinoma de colon
WT-1	Encargado de la transcripción celular	Nefroblastomas
NF-1	Inhibe la transducción de la señal RAS y del inhibidor del ciclo celular p21.	Neurofibromas, sarcomas, gliomas.
NF-2	Genera la estabilidad citoesquelética.	Schwannomas, meningiomas.
BRCA-1	Repara el ADN.	Cáncer de mama.
BRCA-2	Repara el ADN.	Cáncer de mama.
p16/INK4a	Regula el ciclo celular a través de inhibir las cinasas dependientes de ciclina.	Melanoma, cáncer de páncreas.

Genes supresores tumorales⁷¹

3.4. Sellos distintivos del cáncer.

Douglas Hanahan y Robert Weinberg en su artículo “Hallmarks of cáncer” nombraron una lista de sellos característicos del cáncer, son un número de cambios que se dan para que el tumor crezca y se propague, son los rasgos comunes que rigen la transformación de células normales a cáncer, en el año 2000 solo nombraron 6 sellos, pero en la actualización del año 2011 “Hallmarks of cáncer. The next generation” agregaron 4 sellos más, siendo 10 los sellos característicos del cáncer (Cuadro 8 y figuras 8 y 9).

Cuadro 8 Sellos distintivos del cáncer.

“Hallmarks of cáncer”	“Hallmarks of cancer. The next generation”
Autosuficiencia en señales de crecimiento.	Metabolismo desregulado.
Insensibilidad a inhibidores del crecimiento.	Evasión del sistema inmune.
Resistencia a la apoptosis.	ADN inestable.
Potencial replicativo ilimitado.	Inflamación.
Inducción de la angiogénesis.	
Activación de la invasión y metástasis.	

Sellos distintivos del cáncer ^{37, 38}

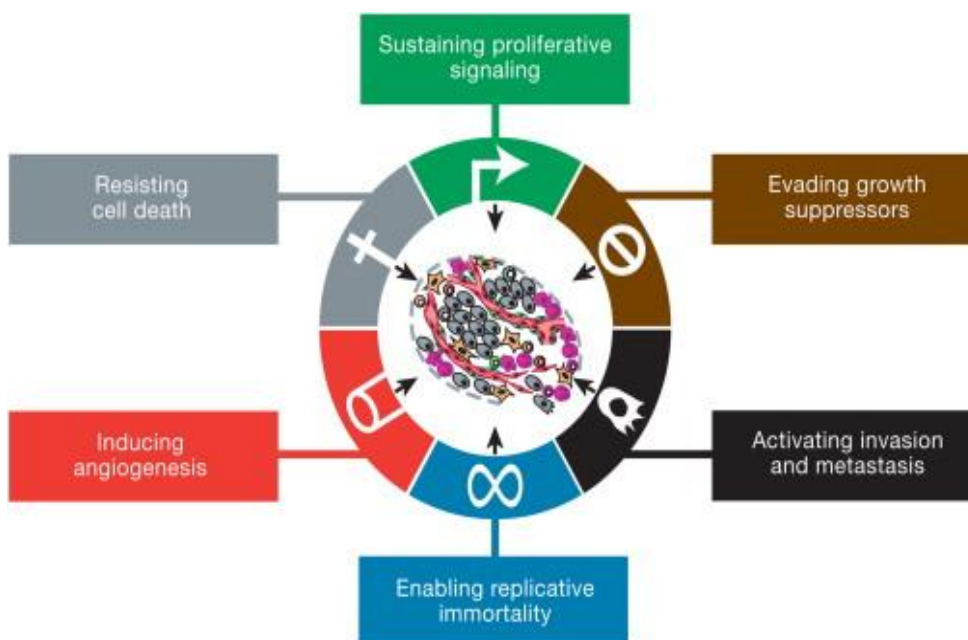


Figura 8 Sellos distintivos del cáncer ³⁷

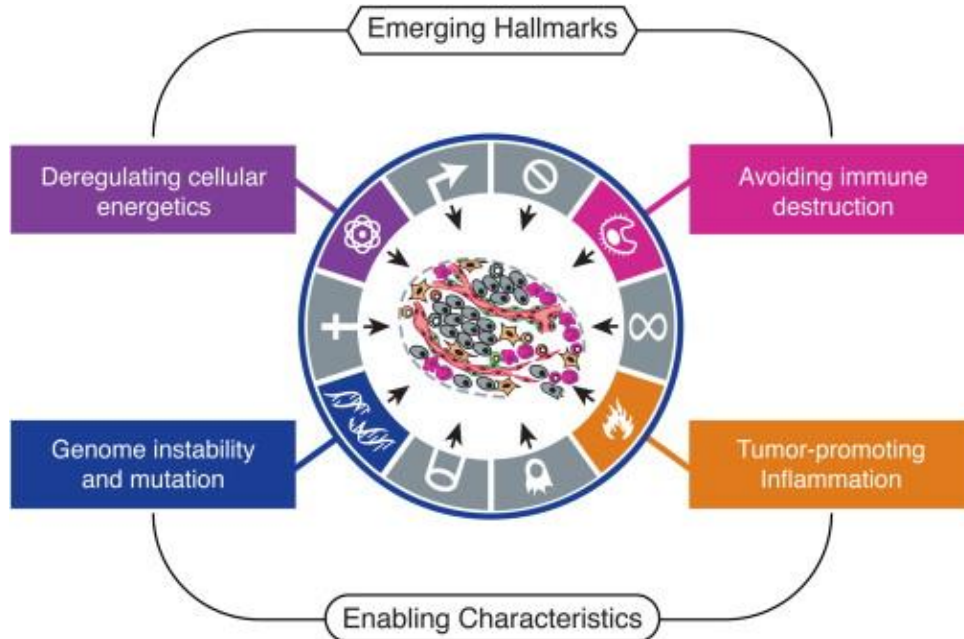


Figura 9 Sellos distintivos del cáncer ³⁸

1. Autosuficiencia en las señales de crecimiento, las células cancerosas se pueden dividir en total ausencia de las señales externas que provoquen su entrada al ciclo celular y son inmunes a las regulaciones de éste, son entidades independientes, pueden producir sus propias señales de crecimiento, sobre expresan o cambian a los receptores e influyen sobre las células adyacentes para que produzcan señales de crecimiento.^{37, 38.}
2. Falta de sensibilidad ante las señales de inhibición de crecimiento, la división celular normal se encuentra restringida, las señales antiproliferativas implican a la proteína del retinoblastoma(pRb) y dos miembros de su familia p107 y p130. Las vías de transmisión de señales anti crecimiento que convergen en pRb y el ciclo celular quedan alteradas en la mayor parte de los cánceres humanos.^{37,38}
3. Evasión de apoptosis, el tejido normal tiene un equilibrio entre su generación y la muerte celular. Las células viejas se dañan con el tiempo y se eliminan, el genoma celular se deshace en fragmentos pequeños y las partículas son fagocitadas. Las células cancerosas que



evitan esto, han adquirido la capacidad de evitar señales de muerte celular activadas por su comportamiento anormal, esto más la continua división celular ayuda al crecimiento del tumor.^{37,38}

4. Potencial replicativo ilimitado, las células normales se dividen un número de veces específicamente antes de parar su división y morir, las células cancerosas no muestran un envejecimiento normal y se dividen insensatamente.^{37,38}
5. Inducción de la angiogénesis, comienza cuando el tumor se vuelve lo suficientemente grande y requiere un incremento en el suministro de nutrientes y oxígeno. La hipoxia provoca que el tumor y el ambiente que lo rodea liberen señales que resultan en el crecimiento de capilares sanguíneos dentro del tumor, originando nuevos nutrientes y permitiendo su crecimiento.^{37,38}
6. Activación de la invasión y metástasis, es la propagación de la célula cancerosa de su lugar de origen a otras partes del cuerpo. Para lograrlo se apoyan de las células adyacentes, lo logran reestructurando su citoesqueleto y uniéndose a otras células y a la matriz extracelular por proteínas en su membrana plasmática. Pueden llegar a la membrana basal y no poder atravesarla por lo cual secretan enzimas digestivas, la metaloproteasa de la matriz (MMP) que la degradan para permitir su migración. Una vez pasando esta membrana, se distribuyen a través de:
 1. Torrente sanguíneo (hematógena).
 2. Vía linfática (ganglios linfáticos locales, se disemina por sangre)
 3. Trancelómica (a través de la pared corporal a cavidades abdominales, es la menos frecuente)



La formación de la metástasis sigue los pasos siguientes, desprendimiento de la célula cancerosa del tumor primario, aumento de su motilidad, entrar y sobrevivir al transporte y salir del sistema circulatorio y colonizar el nuevo tejido.^{37, 38}

7. Metabolismo desregulado, las células cancerosas utilizan vías metabólicas anormales para generar energía.³⁸
8. Evasión del sistema inmune, las células cancerígenas parecen ser invisibles para el sistema inmune.³⁸
9. ADN inestable, contiene severas anomalías cromosómicas que empeoran conforme avanza la enfermedad.³⁸
10. Inflamación, descubrimientos recientes, proponen un papel importante de la inflamación crónica en la inducción del cáncer.³⁸



4. CÁNCER ORAL.

4.1. Definición.

Se define como una enfermedad en donde las células pertenecientes a la cavidad bucal (labio, lengua, paladar, mucosa bucal/vestibular y las glándulas salivales), se dividen sin control, pudiendo invadir otros tejidos.³⁹

Representa del 2 al 4% de todos los cánceres diagnosticados.⁴⁰

Se clasifican dependiendo del tejido de donde derivan:

Epitelio	Conectivo
Carcinoma oral de células escamosas o epidermoide (90%).	Fibrosarcoma: derivado de fibroblastos.
Carcinoma verrugoso.	Fibrohistocitoma maligno: derivado de los fibroblastos e histiocitos malignos.
Carcinoma de células fusiformes.	Liposarcoma: derivado de los adipocitos.
Melanoma.	Angiosarcoma: derivado de las células endoteliales de los vasos sanguíneos y linfáticos.
Adenocarcinoma, carcinoma mucoepidermoide.	Neurosarcoma: derivado de la cubierta de los nervios periféricos.
Carcinoma basocelular.	Rabdomiosarcomas: derivado de células del músculo estriado.
	Leiomiomas: derivado de células del músculo liso, son poco frecuentes en la cavidad oral.

Clasificación del cáncer oral de acuerdo a su tejido de origen³⁴

4.2. Carcinoma oral de células escamosas (COCE).

Es el cáncer oral más común, el término carcinoma hace referencia al cáncer derivado de las células epiteliales (90% de los casos de cánceres),³⁴ la Organización Mundial de la Salud (OMS) define el COCE como una neoplasia epitelial invasiva con diferentes grados de diferenciación escamosa y propensa a metastatizar hacia los ganglios linfáticos en estadio temprano, se desarrolla por múltiples factores como ambientales, inmunológicos, nutricionales, hábitos y estilos de vida (Figura 10). Llega a afectar a personas mayores de 40 años, en especial a hombres, que sean



fumadores, tomen alcohol y personas con antecedentes familiares en cáncer.^{40,41}

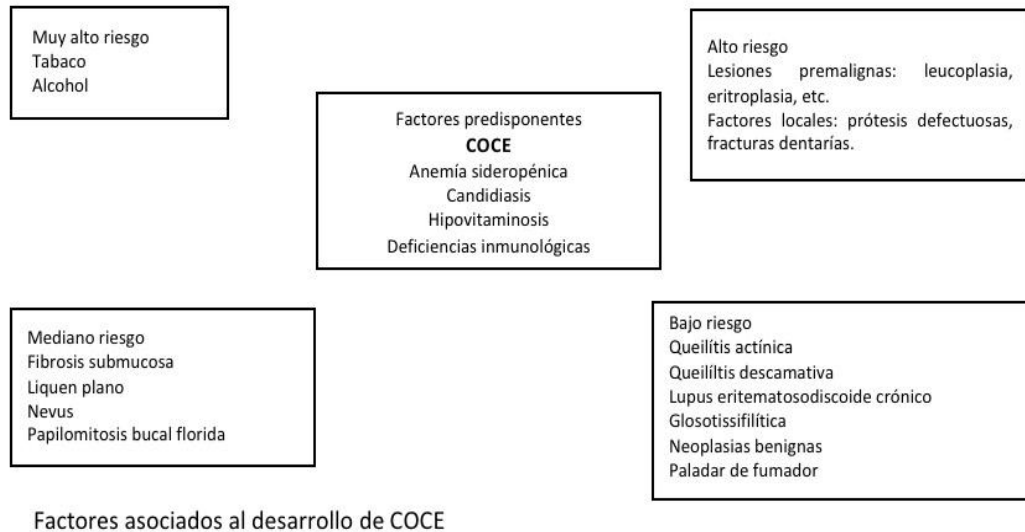


Figura 10 Factores asociados al desarrollo de COCE⁴¹

4.3. Características clínicas.

El COCE, se puede desarrollar por alguna de las siguientes formas:

- “De Novo”, desarrollándose directamente a partir de mucosa sana.
- Siguiendo la secuencia: estado precanceroso (displasia epitelial)-lesiones potencialmente malignas.

Se presentan lesiones y condiciones potencialmente malignas, la OMS define a la lesión precancerosa como un tejido de morfología alterada, más propenso a cancerizarse que el tejido equivalente de apariencia normal. Por estado precanceroso se entiende aquel proceso generalizado que se asocia con un riesgo significativamente mayor de presencia de cáncer. Las lesiones orales potencialmente malignas (LOPM), son: leucoplasia, eritroplasia y leucoeritroplasia, y como estados precancerosos son, la sífilis, la fibrosis submucosa bucal, el liquen plano oral y el lupus eritematoso discoide. Recientemente la OMS recomienda

utilizar el término desórdenes potencialmente malignos y no hacer la distinción entre lesión y estado precanceroso^{40, 42}.

La leucoplasia es una lesión blanca, que no se desprende al raspado y que no puede caracterizarse con otra entidad clínica ni patológica con tendencia a la transformación maligna, se localiza principalmente en la encía y la mucosa yugal, se clasifican en homogéneas que son predominantemente blanca, uniforme y plana; y las no homogéneas presentadas como eritroleucoplasias, nodulares y exofíticas (Figura 11 y 12).^{42, 43}



Figura 11 Leucoplasia localizada en el dorso ventral de la lengua⁷²



Figura 12 Leucoplasia localizada en el borde lateral de la lengua⁷²

La eritroplasia es una lesión de áreas rojas aterciopeladas de bordes definidos presente en la cavidad oral, es menos frecuente que la leucoplasia y no puede caracterizarse con otra entidad ni clínica ni patológica, se localiza principalmente en paladar blando y piso de boca, seguido de la zona retromolar y el labio. Se caracteriza por ser de apariencia lisa, granular o moteada y se le llega asociar con el liquen plano.⁴² (figura 13 y 14).



Figura 13 Eritroplasia ubicada en el borde lateral de la lengua⁴⁶



Figura 14 Eritroplasia ubicada en paladar.⁷³

Clínicamente el COCE aparece como una tumoración ulcerada e indurada o como una úlcera dolorosa o indolora, una lesión blanca y roja con pérdida de elasticidad que no cura, el tamaño varía de milímetros a centímetros, a medida que la tumoración va creciendo, su tamaño aumenta, infiltrando y extendiéndose a tejidos vecinos y pudiendo llegar incluso a invadir los huesos maxilares y la piel, se acompaña de adenopatías cervicales. El dolor se presenta cuando la lesión es de gran tamaño y en estadios avanzados. Algunos otros síntomas asociados son otalgia, hemorragias, movilidad de dientes, halitosis, dificultad para la fonación, deglución y uso de prótesis, trismus, parestesias, etc.^{43,44}

En estadios avanzados las lesiones se clasifican en las siguientes formas clínicas:

- I. Formas exofíticas, son tumoraciones de crecimiento hacia fuera (son masas sobrelevadas de amplia base y superficie nodular).
- II. Forma ulcerada de forma irregular, profunda, de bordes evertidos, consistencia dura e infiltración en profundidad.
- III. Forma mixta, la combinación de las anteriores.^{45,46}



Figura 15 COCE ubicado en cara lateral de lengua⁷²



Figura 16 COCE ubicado en dorso ventral de la lengua⁷³

Histológicamente se caracteriza por la proliferación de islotes y células epiteliales neoplásicas que penetran en el tejido conectivo. Su clasificación patológica según la es en tres grados de malignidad, grado de queratinización, el pleomorfismo celular y nuclear y la actividad mitótica.⁴⁶

1. Bien diferenciados: con gran queratinización, pocas mitosis y pleomorfismo celular reducido.
2. Moderadamente diferenciados: es un carcinoma moderadamente diferenciado; la queratinización es pobre, presenta algunas mitosis y el pleomorfismo celular y nuclear moderado.
3. Poco diferenciados: pobremente diferenciado, no hay queratinización, mitosis abundantes y es frecuente el pleomorfismo celular.^{41,43}

4.4. Epidemiología.

El cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo. En el año 2012 se estima que causó 8,2 millones de defunciones, se produjeron 14,1 millones de nuevos casos y 36,2 millones de personas vivían con cáncer.



El COCE es el cáncer más frecuente en la cavidad oral, ¹ representa el 5% de todas las neoplasias y ocupa el número 12 de todas las neoplasias malignas en el mundo.

En México, en 2013, se informó que el porcentaje de COCE (282 casos) respecto del cáncer bucal (4 925 casos) fue del 5.7%. La edad promedio de los pacientes fue de 62.5 ± 14.9 años; la zona anatómica con mayor presencia fue la lengua (47.7%), seguida por los labios (21.2%).

Más del 90% de los tumores malignos de la cavidad oral son del tipo COCE en el área de la mucosa de revestimiento y afectan principalmente a los hombres con respecto a las mujeres, según el Instituto Nacional de Cancerología. ⁴⁰

4.5. Diagnóstico.

Dos de cada tres pacientes con COCE son diagnosticados en una etapa avanzada, aproximadamente el 50% de los casos no supera los cinco años de supervivencia, por lo que es de gran importancia el diagnóstico precoz y prevención de este cáncer, instruyendo y capacitando al sector salud y educando a los pacientes para disminuir los factores de riesgo.

Según Cully y según cualquier bulto solitario oral, lceras, lesión blanca o roja persistente durante más de tres semanas o alvéolo no cicatrizado, parestesia o pérdida de dientes sin causa evidente debería considerarse como un cáncer hasta que se demostrara lo contrario. ^{42,46}

Primero se debe realizar una historia clínica preguntando sobre la evolución de los síntomas, factores de riesgo y enfermedades sistémicas. Posteriormente se realiza la exploración física, junto con inspección visual y palpación bimanual extra e intraoral, buscando bultos anormales en cabeza, cuello, cara, cadenas ganglionares y dentro de la cavidad oral, en mucosa y piso de boca. (Figura 17).⁴⁰

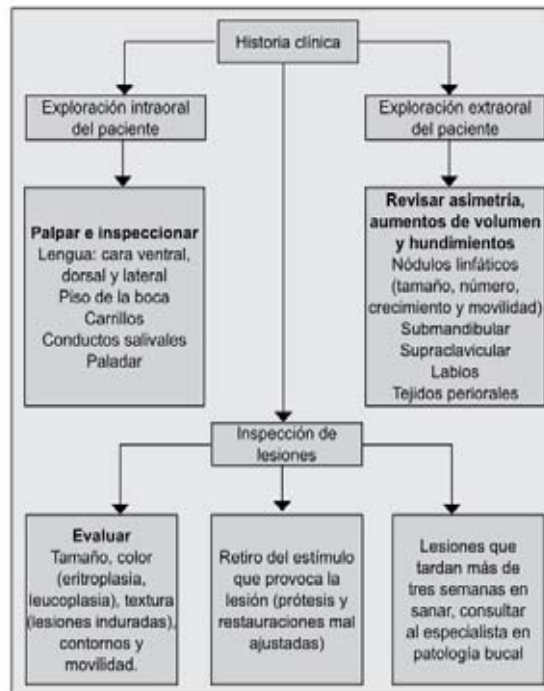


Figura 17 Elementos para realizar un diagnóstico precoz en el COCE⁴⁰

El sistema TNM (Tumor-Nodo-Metástasis) es el método de estadiaje de neoplasias desarrollado por la AJCC (American Joint Committee on Cancer) en colaboración con la UICC (Unión Internacional Contra Cáncer), su utilidad es estadiar los diferentes tumores enfocado hacia el manejo clínico, terapéutica (primaria o adyuvante), evaluación tras tratamiento o pronóstico y unificación de criterios para investigación y trasmisión de datos entre centros.

Los índices numéricos expresan la extensión progresiva de la enfermedad:

1. Tumor primario (T)

TX el tumor primario no puede ser evaluado

T0 no hay evidencia de tumor primario

Tis carcinoma in situ

T1, T2, T3, T4 tamaño y/o extensión del tumor primario



2. Ganglios linfáticos regionales(N)

NX no es posible evaluar los ganglios linfáticos regionales

N0 no existe complicación de ganglios linfáticos regionales (no hay cáncer)

N1, N2, N3 complicación de ganglios linfáticos regionales (número y/o extensión de diseminación)

3. Metástasis distante (M)

MX no es posible evaluar la metástasis distante

M0 no existe metástasis distante

M1 metástasis distante

Pueden existir hasta cuatro clasificaciones para cada localización:

1. Clasificación clínica (cTNM): información disponible antes del primer tratamiento definitivo (exploración física, imagen y biopsias). Esencial para la elección de la terapia inicial.
2. Clasificación histológica (pTNM): información pre tratamiento proporcionada por la cirugía; para considerarse válida precisa resecciones y extirpación linfática suficiente para valorar la extensión de T y N.
3. Clasificación para retratamiento: tras un periodo libre de enfermedad o nuevo tratamiento de recurrencia; requiere confirmación histológica.
4. Clasificación en necropsia: realizada postmortem, cuando no había evidencia previa de neoplasia.^{39, 43}

El diagnóstico se confirma mediante una o varias biopsias ya sea por incisión, por aspiración con aguja fina, la muestra se toma de la lesión, evitando áreas necróticas o muy ulceradas.^{42,44}

Un auxiliar para valorar la afectación en hueso son las radiografías y la tomografía axial computarizada (TC). La TC y la resonancia magnética nuclear (RMN) son auxiliares para evaluar y estadiar el tumor primario y



las adenopatías cervicales, nos dan información sobre la extensión local y sobre la metástasis. La RMN proporciona mayor información de la extensión de los tejidos blandos y de la afectación linfática y neurovascular. El uso de la radiografía de tórax es para observar si el cáncer se ha propagado a los pulmones exclusivamente.^{42,43}

El uso del PET (Positron Emission Tomography) junto con la TC para la detección de tumores primarios y metástasis cervicales es comparable a la combinación de TC/RMN, aunque significativamente más precisa para los carcinomas primarios. La técnica PET se basa en el realce de la actividad metabólica del tejido tumoral en el cual el aumento de la glicólisis es generalmente característico, también es útil para el control rutinario para detección de recurrencias.⁴²

El azul de toluidina se utiliza como marcador de las lesiones orales potencialmente malignas, pudiendo identificar lesiones tempranas, nos ayuda a observar la extensión del epitelio displásico o del carcinoma a la hora de realizar las biopsias o escisiones, detectar tumores multicéntricos o secundarios y ayudar en el seguimiento de los pacientes con cáncer.⁴²

La aplicación de luz fluorescente ayuda a diagnosticar la lesión, sobre todo aquellas que pasan inadvertidas en la exploración visual. Recientemente se han lanzado al mercado diferentes productos que intentan diagnosticar el COCE mediante la aplicación de luz fluorescente en la lesión.⁴²

4.6.Tratamiento.

Para el tratamiento del cáncer oral, es importante contar con la ayuda de un equipo multidisciplinario, como un otorrinolaringólogo, cirujano oral y maxilofacial, un oncólogo especialista en radiación y un médico oncólogo, enfermeras, nutriólogos, terapeutas del lenguaje entre otros.^{40,47}



Las terapias actuales son la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, ya sean con intención curativa o paliativa, sus indicaciones dependerán de la etapa clínico patológica (clasificación TNM) y del origen primario de la lesión neoplásica, se pueden usar solas o combinadas, pero la cirugía es el primer tratamiento de elección, seguida de la radioterapia o una combinación de radioterapia con quimioterapia.⁴⁷

En el empleo de la cirugía son varios tipos de operaciones, que dependen de la localización y la etapa del cáncer para eliminarlo y posteriormente realizar una cirugía reconstructiva ya sea estética o funcional.^{34,43}

En la resección del tumor éste se extirpa totalmente junto con un área circundante de tejido sano para reducir la probabilidad de dejar células cancerosas, por su localización y tamaño del tumor, pueden ser varias las técnicas quirúrgicas empleadas, entre las cuales se encuentran, cirugía micrográfica de Mohs para algunos tipos de cáncer de labio, la glossectomía extirpación de la lengua total o parcial, la mandibulectomía (extirpación del hueso de la mandíbula) en marginal o segmentaria, la maxilectomía, la cirugía robótica transoral para extraer los cánceres de la garganta incluyendo la orofaringe, laringectomía extirpación del órgano fonador), la disección del cuello de ganglios linfáticos, puede ser parcial, radical modificada y radical.^{43,47}

La radioterapia (RT) es basada en el empleo de radiaciones ionizantes para destruir las células cancerosas o desacelerar su crecimiento, se usa como tratamiento principal en tumores pequeños, mientras que en tumores más grandes se emplea en combinación con cirugía o quimioterapia.^{40,47}

La quimioterapia es el uso de medicamentos anticancerosos para tratar el cáncer, estos se administran por vena o en forma oral, se usa de manera combinada con la radioterapia antes o después de la cirugía, su objetivo



es reducir el crecimiento del cáncer por el mayor tiempo posible y ayudar a aliviar los síntomas, se pueden ocupar solos o combinados, los medicamentos que más se utilizan en el cáncer oral son:

- Cisplatino
- Carboplatino
- 5-fluorouracilo (5-FU)
- Paclitaxel (Taxol®)
- Docetaxel Taxotere®

La quimioterapia se administra en ciclos, cada período de tratamiento es seguido por uno de descanso.⁴⁷



5. BIOMARCADORES.

5.1. Definición.

Un biomarcador (marcador biológico) es un evento que se produce en un sistema biológico, y nos ayuda como un indicador del estado de salud (normal o patológico), de la esperanza de vida, o del riesgo de enfermedad, de un individuo o una población. Su uso ha ido creciendo gracias a los avances en la biomedicina, se ocupan en investigaciones clínicas, toxicológicas y epidemiológicas. Éste medirá la interacción entre el sistema biológico y un agente ya sea químico, biológico o físico, que se interpreta como una respuesta funcional o fisiológica a nivel celular, bioquímico o molecular.^{48, 49}

Actualmente hay una gran variedad de moléculas que se pueden emplear como biomarcadores:

- Antígenos asociados a tumores
- Enzimas
- Ácidos nucleicos
- Carbohidratos y lípidos
- Proteínas específicas
- Metabolitos

Los puntos que debe de abarcar un marcador

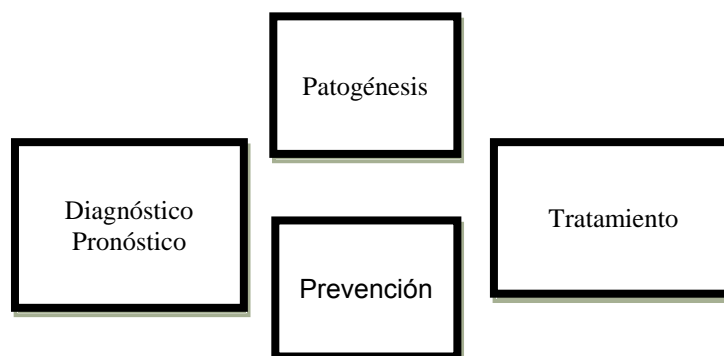


Figura 18 Puntos que abarca un marcador⁵⁰



Las características de un biomarcador ideal son:

Específico	En una enfermedad particular
Sensible	Cuantificable/epidemiología
Predictivo	Relevante para la progresión de la enfermedad y/o tratamiento. Detección temprana
Sólido	Rápido, simple y económico
Estable	Concentraciones estables siempre
No invasivo	Fácil obtención
Relevancia pre clínica y clínica	Válido en modelos animales/ celulares y humanos. Realizar cribado de pacientes candidatos a recibir un tratamiento. Identificar subgrupos que respondan al tratamiento. Monitorizar el tratamiento Toxicología de medicamentos

Cuadro 9 Características de un biomarcador.⁵⁰

5.2. Clasificación.

Una de las principales clasificaciones de biomarcadores es en base a su aplicación, nivel de efecto biológico, grado de alteración y función. (Figura 19)

Aplicación	Nivel Biológico	Grado de Alteración	Función
Diagnóstico	Mortalidad	Exposición	Tóxicos y metabolitos
Progresión	Conductual	Efecto Adverso	Enzimáticos
patológica	Tisular	Respuesta a Estrés	Metabólicos
Terapéutico	Celular	Susceptibilidad	Reproductivos
Alteración	Subcelular	Otros	Endocrinos
ambiental	Molecular		Genéticos
Otros	Regulación		Epigenéticos
	Genética		Otros
	Otros		

Figura 19 Clasificación biomarcadores⁷⁵



Por su uso en el ámbito de la medicina:

Cardiovasculares	Desarrollo y rotura de la placa aterosclerótica. Isquemia cardiaca Infarto
Tumorales	Varios tipos de cáncer
Remodelación ósea	Osteoporosis Reabsorción ósea
Función muscular	Miositis Enfermedades degenerativas
Daño cerebral	Alzheimer Lesión cerebral TCE Trombosis
Metabolismo de glucosa	Diabetes

Cuadro 10 Clasificación de los biomarcadores en medicina.⁵⁰

5.3. Biomarcadores tumorales.

En su uso en el cáncer se define como marcador tumoral a una molécula, sustancia o proceso alterado cualitativa o cuantitativamente en condición precancerosa o cancerosa que es detectable por una prueba, inmunohistoquímicos o bioquímicos en tejidos o fluidos biológicos, la alteración puede ser producida por el tumor o por tejido normal circundante por la respuesta a la lesión tumoral.⁵¹

Además se ha demostrado que pueden ser útiles para establecer la extensión tumoral antes del tratamiento, para vigilar la respuesta del tratamiento e indicarnos el pronóstico de la enfermedad o si hay una recaída, en base en que hay una relación proporcional entre los valores del marcador y la extensión de la enfermedad.⁵²

Las características que debe de reunir un marcador tumoral son: estar presente en los tumores, ser secretados por estos, que pueda ser



detectado en sangre y fluidos corporales, ser cuantificable en forma fácil y reproducible, no estar regulado por procesos no tumorales y correlacionarse con el desarrollo de la lesión maligna, tanto en presencia como en ausencia de tratamiento.⁵²

Sus principales usos son:

Determinar riesgo de desarrollar enfermedad, screening para la enfermedad, poder establecer un diagnóstico, que diferencie entre una enfermedad benigna de una maligna, que pueda determinar tipo de malignidad, determinar un pronóstico, predecir recaída, progresión, supervivencia y respuesta al tratamiento y realizar un monitoreo de la enfermedad.⁵²

También se clasifican por el origen de la prueba: en séricos (en sangre) y no séricos (fluidos corporales ajenos a sangre, como saliva, orina, lágrimas, tejido neoplásico).⁴⁹

Otra clasificación es por especificidad y sensibilidad, porque el marcador ideal sería aquel que es detectado al 100% de su especificidad (pacientes con niveles normales del marcador tumoral que no presentan ningún tipo de neoplasia) en pacientes con cáncer y que es detectado en estadios precoces de la enfermedad con un 100% de sensibilidad (aquel que se encuentra elevado en la mayoría de los pacientes que presentan una determinada neoplasia). Tal como se deduce, los marcadores con altos valores de sensibilidad y especificidad permitirían detectar a los pacientes que padecen cáncer y diferenciarlos de individuos sanos o de pacientes que presenten patologías benignas. En base a lo anterior se dividen en tres grupos:

- Muy elevada especificidad y sensibilidad: pueden ser detectados en diversas situaciones fisiológicas pero indican siempre la existencia de un tumor maligno, por ejemplo el BHGC (Beta-gonadotropina coriónica



humana) y la calcitonina.

- Sensibilidad y especificidad variable: son aquéllos con ambas características bajas en los estadios iniciales, sus valores son parecidos en pacientes sanos o enfermos, en estadios avanzados sus altas concentraciones nos aseguran que hay presencia de un tumor maligno por ejemplo, P₅₃, tiroglobulina, alfa-fetoproteína, CA-19.9, CA-125, CA-15.3, CA-72.4, NSE y SCC.
- De baja especificidad: su sensibilidad depende del estadio, pero su especificidad siempre es baja, por ejemplo enzimas glucolíticas como la fosfohexosaisomerasa y la deshidrogenasa láctica (LDH), el antígeno polipeptídico tisular TP₁₈₈, el antígeno polipeptídico tisular específico (TPS) o la citoqueratina 19 (CY- FRA 21-1).^{52,53}

Hoy en día se conocen más de 20 marcadores tumorales, (cuadro 11) y no hay un marcador universal que sirva para detectar cualquier tipo de cáncer, la mayoría son proteínas, pero actualmente por los patrones de expresión de los genes y los cambios en el ADN se han empezado a usar como marcadores, algunos se asocian específicamente a un tipo de cáncer, mientras que otros se asocian a varios tipos.⁵⁴

Cuadro 11 Principales marcadores tumorales.

Marcador Tumoral	Cáncer	Muestra habitual
Alfa-fetoproteína (AFP)	Hígado, cáncer de células germinales de ovario o testículos	Sangre
B2M (Beta-2 microglobulina)	Mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica (LLC) y algunos linfomas	Sangre, orina, líquido cefalorraquídeo (LCR)
<i>BCR-ABL</i>	Leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia linfocítica aguda positiva para <i>BCR-ABL</i>	Sangre, médula ósea
CA 15-3 (Antígeno carbohidrato 15-3)	Cáncer de mama	Sangre
CA 19-9 (Antígeno carbohidrato 19-9)	Pancreático, en algunos coloretcales, de los conductos biliares y de estómago	Sangre
CA-125 (Antígeno carbohidrato 125)	Ovario	Sangre
Calcitonina	Carcinoma medular de tiroides e hiperplasia	Sangre



	de las células C	
CEA (Antígeno carcinoembrionario)	Colorrectal, pancreático, pulmón, mama, medular de tiroides, y otros tipos de cáncer	Sangre
Cromogranina A (CgA)	Tumores neuroendocrinos (carcinoide, neuroblastoma)	Sangre
DCP (Des-gamma-carboxi protrombina)	Carcinoma hepatocelular	Sangre
Gastrina	Gastrinoma (tumor productor de gastrina); hiperplasia de células G	Sangre
hCG (Gonadotropina coriónica humana, conocida también como beta-hCG)	Testicular y trofoblástico; tumores de células germinales, coriocarcinoma	Sangre, orina
Her2/ <i>neu</i>	Mama, gástrico, esofágico	Tejido
Inmunoglobulinas monoclonales	Mieloma múltiple y macroglobulinemia de Waldenström	Sangre, orina
Lactato deshidrogenasa (LDH)	Testicular y tumores de células germinales	Sangre
Mutación <i>EGFR</i>	Pulmón (de células no pequeñas), a veces en tumores de cabeza y cuello	Tejido
Mutación <i>JAK2</i>	Algunos tipos de leucemias	Sangre, médula ósea
Mutación <i>KRAS</i>	Colorrectal, pulmón (de células no pequeñas)	Tejido
NSE (Enolasa específica neuronal)	Neuroblastoma, cáncer de pulmón de células pequeña, carcinoides	Sangre
PSA (antígeno prostático específico) total y libre	Próstata	Sangre
Receptores de estrógenos y progesterona	Mama	Tejido
Reordenamientos del gen <i>ALK</i>	Pulmón (células pequeñas), linfoma anaplásico de células grandes	Tejido
Reordenamiento del gen asociado a células B (inmunoglobulinas)	Linfoma de células B	Médula ósea, tejido, fluidos corporales, sangre
Reordenamiento del gen del receptor de células T	Linfoma de células T	Médula ósea, tejido, fluidos corporales, sangre
SMRP (péptidos relacionados con mesotelina)	Mesotelioma	Sangre
Tiroglobulina	Tiroides	Sangre, tejido

Principales marcadores tumorales⁵⁵

Entre sus principales limitaciones es que en lesiones benignas se puede llegar a incrementar sus concentraciones, no son específicos de un solo tipo de cáncer y se usan en combinación con otras pruebas diagnósticas como las biopsias.^{52, 56}



Para medir los marcadores se toma una muestra del tejido o líquido corporal y se envía a un laboratorio, en donde los analizan por varios métodos para medir la concentración de cada uno, cada laboratorio cuenta con un rango de medición con algunas variaciones mínimas.⁵⁶

5.3.1. Biomarcadores de cáncer oral en saliva.

El COCE y muchos otros cánceres, en la mayoría de los casos se diagnóstica en etapas avanzadas, por lo cual se han ido creando métodos nuevos de diagnóstico para su detección temprana, un ejemplo son los biomarcadores en saliva ya que esta al estar en contacto directo con la lesión cancerosa se pueden obtener de ella el ADN, ARN y las proteínas que están alteradas, además de que su obtención es de una manera no invasiva, no incomoda y fácil de realizar.^{18,10}

Los biomarcadores son importantes indicadores de las condiciones fisiopatológicas, ayudan a la detección precoz y diferencial, como clasificar a los pacientes con lesiones malignas y potencialmente malignas, ayudan en la evaluación de las medidas preventivas o terapias, muestran los cambios genéticos y moleculares relacionados con la carcinogénesis oral, ayudan a mejorar el pronóstico, diagnóstico y tratamiento y ayuda a desarrollar fármacos en las etapas iniciales del cáncer. Un biomarcador, por sí mismo, no es suficiente para la detección con alta especificidad; por lo tanto, al combinar varios biomarcadores, la exactitud diagnóstica puede mejorar.^{18, 56}

Según Chineos los biomarcadores salivales se clasifican en grupos de:

- Crecimiento tumoral: EGF, ciclinas (A, B, D, E), antígenos de proliferación celular nuclear, P120, Ki-67/MIB, AgNOR, Skp2, Bcl2/BAGI, HSP27 y 70, telomerasa,
- presión tumoral: pRb, p21, P53, Bax, Fas/FasL, células dendríticas, cadenas zeta.
- angiogénesis: VEGF, NOS2, PD-ECGF, FGF.



- Invasión tumoral: MMPs, catepsinas, integrinas, caderinas y cateninas, desmoplaquina/placoglobina, Ets-1.
- Celulares de superficie: carbohidratos, antígeno CD57, antígeno de histocompatibilidad.
- Intracelulares: citoqueratinas.
- Enzimáticos: glutatión S- transferasa (GSTs).
- Derivados del ácido araquidónico: metabolitos de la lipooxigenasa (próstaglandina E, ácido hidroxieicosatetraenoico y leucotrieno B)

10, 57

Entre los biomarcadores más citados en el COCE, se encuentran:

8-oxoguanina DN glicosilada, ácido hidroxieicosatetraenoico, carbonilos, ciclina D1, cistatina truncada SA-I, Cyfra 21-1. La proteína fosfatasa dual específica 1 D P 1, endotelina-1, fosfato sérico, galectinas 1, 3 y 7, inhibidor de la proteasas erina mamaria (Maspin), interleuquina 1 beta, interleuquina 8, i67, lactatodeshidrogenasa, proteína 2 P, metaloproteinasas 2 y 9, proteína p53, proteína de unión a calcio 1 00P, proteína auto-transportadora 1 (SAT1), telomerasa y transferrinas.¹⁰

Los biomarcadores que se pueden analizar en estadios tempranos del cáncer oral son los que están involucrados en el ciclo celular, los más importantes son:

Marcadores de crecimiento tumoral.

- Telomerasa, permite la división celular incontrolada, en el COCE se encuentra sobre expresada en un 75% según investigaciones.
- Endotelina-1 (ET-1), participa biología vascular, la inflamación, la cicatrización de heridas y la carcinogénesis. Hoffmann menciona que la elevación de ET-1 en saliva no se relaciona con el grado de malignidad.
- Ciclina D, están involucradas en la regulación del ciclo celular, en el cáncer oral se correlaciona con la progresión celular de la proliferación tumoral, la metástasis y los pobres pronósticos.
- Ki-6, esta proteína se expresa en las células en las fases G1, S, G2, M



y está ausente en G₀, del ciclo celular, es empleada para medir el crecimiento en los tejidos normales y en las neoplasias malignas. Se le relaciona con mal pronóstico en el COCE.

- Galectinas, se les relaciona en múltiples procesos fisiológicos, la regulación de la respuesta inmune adhesión linfocitaria, crecimiento celular, producción de citoquinas y regulación de apoptosis la inmunoexpresión de galectinas 1, 3, y 7, propone su participación en la carcinogénesis oral

Marcadores de supresión tumoral.

- p53, detiene al ciclo celular en caso de una mutación en el ADN, es un gen supresor tumoral que regula la apoptosis y el ciclo celular, un defecto en él permite una proliferación descontrolada celular formando cáncer. Distintos autores, entre ellos Liao indican que la mutación del codón 63 de p53 en la saliva podría ser un biomarcador de COCE.

Marcadores de invasión tumoral.

- Metaloproteinasas de matriz (MMP), MMP-2 y MMP-9, participan en la patogénesis del cáncer, en la metástasis y en estados finales de la lesión, no ayudan a un diagnóstico precoz.
- Proteína de unión a calcio S100, están implicadas en la progresión del ciclo celular y la diferenciación celular, permiten realizar diagnósticos de tumores indiferenciados y se le relaciona con la metástasis del tumor.

marcadores diagnósticos

- La lactatodeshidrogenasa (LDH 4 y 5), enzimas detectables en el citoplasma de todas las células, en la muerte celular se convierte en extracelular, por lo cual se relaciona con la necrosis celular y lesión tisular, sus niveles aumentan en la enfermedad periodontal, procesos traumáticos y COCE, en este último se le asocia a pronósticos desfavorables y recurrencia en lesiones, se le considera un



biomarcador específico.

Marcadores intracelulares

- Cyfra 21-1, citoqueratina soluble, relacionada con la apoptosis, según Zhongun el aumento de ésta es un valor potencial para el diagnóstico de cáncer oral.¹⁰

En estudios realizados en el 2013 se han reportado más de 100 biomarcadores para el diagnóstico de COCE, pero aun no se validan al 100%, a pesar de estos avances aún no hay un biomarcador específico de COCE, (cuadro 12). En este sentido se ha observado que existe modificación entre la presencia de proteínas salivales en pacientes sanos y pacientes con COCE, (cuadro 13 y 14).⁵⁸

Cuadro 12 Biomarcadores salivales potenciales para COCE 2013.

Categoría	Biomarcadores potenciales en COCE
Compuesto no orgánico	Na, Ca, F y Mg.
Péptidos	Defensina 1
Proteínas	Auto anticuerpos p53
	Alfa amilasa
	IL-8, IL-1, IL-6, IL-1 beta
	TNF alfa
	Factor de crecimiento fibroblástico básico
	Estaterina
	Cyfra 21.1
	TPA
	CA125
	Endotelina 1
	CD44
	IGF-1
	MMP-2, MMP-9
	CD59
	Catalasa
	S100A9/ MRP14
	-M2BP
	CEA
	Antígeno asociado a carcinoma CA-50
	Carbonilos salivales
	Ciclina D1
	Maspin



	8-oxoguanina ADN glicosilada
	OGGI
	Fosforilada-Src
	Ki-67
	Lactato deshidrogenasa
	Transferinas
	Péptido 501
	Hemopexina
	Haptoglobina
	Complemento C3
	Transtiretina
	Alfa1 antitripsina
ADN	Gen p53 codón 63
	La pérdida de heterogocidad en la combinación de marcadores D3S1234, D9S156, DI7S799 y ADN mitocondrial (citocromo c oxidasa 1 y 11)
	La hipermetilación de promotores de genes supresores tumorales DAPK, DDC, MINT-31, TIMP-31, TIMP-3, p16.
	MGMT y CCNA 1
	Presencia de VPH y EBV
ARN	IL-8, IL-1 beta
	Dusp1
	H3F3A
	OAZI
	S100P
	SAT (espermidina/SAT EST)
microARN	miR-125a
	miR-200a
	miR-31
ARN largos no codificantes	Aire caliente
Estrés oxidativo relacionado con moléculas	RNS como NO, NO2 y NO3
	Peroxidasas
	GST
	SOD
	8-OHdG
	Glutati6n
	MDA
Glucocorticoides	Cortisol
Metabolitos	Cadaverina, 6cido alfa amino but6rico, alanina, C5H14N5, piperidina, 6cido pipecolico, C4H9N, C8H9N, 6cido pirrolidon hidroxicarboxil6co, beta6na, C6H6N2O2, leucina+ isoleucina, tirosina, histidina, tript6fano, beta-alanina, 6cido glut6mico, treonina, serina, glutamina, colina, carmitina, C4H5N2O11P
	Fenilalanina
	Valina
	6cido l6ctico
Mol6culas relacionadas con la	6cido siliaco



glicosilación	
	Alfa-L-Fucosa
Otros	Actividad de Telomerasa

Biomarcadores salivales potenciales para COCE⁵⁸**Cuadro 13 Biomarcadores salivales modificados en COCE**

Biomarcadores	Función biológica
IAP	Inhibidor de la apoptosis
SCC	Antígeno asociado a carcinoma de células escamosas
CEA	Carcinógeno embrionario carcinógeno
CA19-9	Antígeno Carcino
CA125	Sérica de marcadores tumorales
Cyfra 21-1	Proteína de filamentos intermedios
TPS	Polipéptido antígeno específico de tejido
RNS	Especies reactivas de nitrógeno
8-OHdG	Marcador de daño en el DNA
IgG	Inmunoglobulina
Sec IgA	Mucosal inmunoglobulina
IGF	Factor de crecimiento
MMP-2, MMP-11	Metaloproteinasas
LOH	La pérdida de heterocigosidad-pérdida de regiones cromosómicas específicas
Hipermetilación del ADN	La inactivación de genes
IL8, IL 1B	
Dusp1	Quimioquinas-mediador de la respuesta inflamatoria
HA3	Regulador de la proliferación celular
OAZ1	Oncogén
S100P	Poliámidas regulador de la síntesis
SAT	Proteína de unión de calcio, ciclo celular y regulador de la diferenciación
	Metabolismo de poliámidas
Otros (salival ARNm)	B2M, FTH1, G0S2, GADD45B, H3F3A, HSPC016, IER3, MAP2K3, PRG1, RGS2
Biomarcadores	Cambio
Carbonilos, lactato deshidrogenasa, metaloproteínasa-9 (MMP-9) Ki67, ciclina D1 (CycD1)	Aumentado
8-oxoguanina ADN glicosilada, fosforil-ATED-Src, inhibidor de proteasa de serina mamaria (Maspin)	Disminución

Biomarcadores salivales modificados en COCE⁵⁶



Cuadro 14 Comparación de proteínas salivales presentes en un paciente sano y un paciente con COCE.

Proteínas de la saliva identificados en paciente sano.					
Clusterina	Uteroglobina	Utrofina	Cornifin A, B	Proteína Sparc 1	Inhibidor de MMP 1
Serina/arginina Matrix repetitivo 1	Proteína 2 Cask-interz	Isoforma 1 de ADAMTS-2	Desmogleína 3	Antileuko-proteinasa 1	kDa9,42,438 6172
Proteína triplete Neurofilamentos H	Relacionados con la proteína actina-5	De manera similar a Ig3 gamma-región C	Metaxina 1 Isoforma 1	Las vías respiratorias de tipo tripsinaproteas	Proteína hipotética
Similar a la ribonucleoproteína heterogénea nuclear K		Factor inhibidor de la migración de macrófagos			
Proteínas de la saliva identificados en pacientes con COCE.					
Catalasa	Azurocidina	Involucrina	Transaldolasa	Hemopexina	Calcyclin
Beta-2-Glicoproteína 1	Enolasa 1 Enolasa 2 Enolasa 3	Proteína vitamina D	Ácido-proteína soluble 1	Similar a Miomegalina	Fosfoglicerato quinasa
Catepsina G	S-100P	Tiorredoxina	Calgizarina	Moesina	H1.2 histona
Peptido prolisomerasa A	Isoforma 2 de mieloperoxidasa	Antígeno 2 de COCE	Proteína relacionada con haptoglobina	Proteína relacionada con el tumor	Glicoproteína CD59
Peroxirredoxina 2	Epsilon globina	kDa proteína 1	Proteína relacionada con Shroom	Enolasa alfa, pulmonar específica	Proteína de unión a Mac-2
Triosefosfa eisomerasa	Anhidrasa carbónica 1	Mieloblastoma estaño	Factor de la biogénesis de peroxisomas 1	Splice Isoforma 1 de la mieloperoxidasa	Antiproteína 2 citoplasmático
Alpha-1 glicoproteína ácida 1	Calcio A12 proteína	Similar a la proteína SEC14	Ras-proteína relacionada con Rab-7	Antibacterial proteína OTOÑO-39	Receptor muscarínico M3
Spliceisoforma 1 de la transcripción del factor intermediario 1-gamma	Proteína rica en ácido glutámico-como dominio SH3 vinculante	Específica de células de linaje Hematopoyética	Proteínas de unión a calcio S100	11 kDa proteína de 16 kDa 57 kDa	

Comparación de proteínas salivales presentes en un paciente sano y un paciente con COCE.⁵⁶



Análisis de la saliva.

Para la identificación de las proteínas en la saliva, se ha realizado enfoques proteómicos (composición proteica total de un organismo a partir de la determinación de todas las proteínas producidas).⁵⁹ Se conocen diversas técnicas útiles para la identificación de estas macromoléculas, se orientan a la determinación de la secuencia, cantidad e incluso modificaciones postraduccionales, la interacción y la estructura de las proteínas. Las técnicas más convencionales son la electroforesis en gel y el Western Blot, sin embargo, las técnicas más actuales son la espectrometría de masas con uso de láser matriz asistido desorción ionización e ionización por electrospray E I y la aplicación de sistemas de anticuerpos, para la detección de cambios en los patrones de expresión de las proteínas; la cromatografía líquida acoplada con espectrometría de masas y espectrometría de masas-sol. Las técnicas más complejas y costosas son la cromatografía líquida de fase reversa, electroforesis diferencial en gel, arreglo de intercambio aniónico (Figura 20,21).^{18,60}

Otro método de análisis para la saliva es la genómica, que lo realiza analizando ADN (fragmentos del gen), ARN (ARNm, siRNA y miRNA) y vesículas. En esta técnica se utilizan el PCR (RT-PCR, qPCR) y microarray o microarreglos genómicos.^{18,61}

Diversos investigadores en los últimos años ha realizado nuevos enfoques de diagnóstico en los biomarcadores salivales, con nuevas técnicas empleadas, entre ellos destacan, DT Wong et al. del consorcio del proteoma salival UCLA financiado por el Instituto Nacional de Investigación Dental y Craneofacial (NIDCR), han examinado proteínas y ácidos nucleicos en la saliva de los pacientes con COCE y mediante el uso de diversos métodos altamente sensibles, ayudaron a que aumentaran la sensibilidad y especificidad de los análisis empleados en los biomarcadores.⁶¹



	PCR (reacción en cadena de la polimerasa)	PCR cuantitativa o en tiempo real	Cloning	Southern blot	Secuenciación	Northern blot	RT-PCR (PCR transcriptasa inversa)	Hibridación <i>in situ</i>	Western blot	Inmuno-histoquímica	ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay)	Citometría de flujo
TÉCNICAS PARA ADN	Método enzimático de amplificación de secuencias específicas de ADN (ej: gen) para obtener millones de copias, mediante la ADN polimerasa	Variante de la PCR en la que se cuantifica de forma absoluta o relativa (comparando con un gen normalizador) el producto de la amplificación de ADN	Duplicar un gen o una porción de éste	Electroforesis e hibridación para secuencias específicas de ADN	Conocimiento de la secuencia de bases nitrogenadas de un fragmento de ADN mediante un método químico o enzimático	Electroforesis e hibridación para secuencias específicas de ARNm	Amplificación de fragmentos de ARN de interés para obtener millones de copias, con un paso previo de conversión de ARNm en ADNc bicatenario	Visualización de una secuencia de ADN o ARN en el sitio físico donde se encuentra, mediante hibridación por complementariedad de bases. Variaciones de la técnica: FISH, Q-FISH, TEL-FISH (parafina), Flow-FISH	Electroforesis en gel para separar proteínas según su peso molecular y detección mediante anticuerpos específicos	Detección de moléculas mediante uniones específicas antígeno-anticuerpo	Ensayo inmunoenzimático que puede ser directo/ indirecto, cualitativo/ cuantitativo/ semicuantitativo	Paso de células por un fluido colocado bajo una fuente de luz que permite su visualización
	Amplificación de genes; modificación de fragmentos de ADN; genotipificación; detección de mutaciones; marcadores genéticos; expresión de genes.	Cuantificación de expresión génica, valoración de la eficacia de fármacos, detección de agentes infecciosos y polimorfismos, diagnóstico tumoral, medición de telómeros	Obtener un fragmento de ADN buscado	Detección del tamaño y cantidad de un fragmento de ADN de interés (ej: telomero)	Entender la estructura, detectar mutaciones y mecanismos fisiopatológicos generados por interferencia en la secuencia y homología de genes	Detección del tamaño y número de transcripciones	Cuantificación de expresión génica, valoración de la eficacia de fármacos, detección de agentes infecciosos, diagnóstico tumoral	Analizar la presencia y/o distribución de una secuencia de ADN o ARN transcrito de interés en tejidos o células. Muy utilizada en los TMA, donde puede hacerse de forma automatizada	Examinar cambios en niveles proteicos	Localización de proteínas específicas en tejidos o células	Cuantificación de moléculas	Recuento celular; evaluación de marcadores fenotípicos, ciclos celulares, apoptosis
	Requiere material genético bicatenario y técnicas de visualización; es semicuantitativa; frecuentes falsos positivos por contaminación leve	Requiere una curva de calibrado para la cuantificación absoluta y una alta calidad del material de partida; aconsejable la estandarización	Se obtiene sólo una copia	Técnica lenta que requiere grandes cantidades de ADN	Sólo permite el conocimiento de la secuencia de bases, pero no su función	Técnica lenta que requiere grandes cantidades de ARN	Técnica semicuantitativa	Las sondas de ARN son más lábiles que las de ADN	Técnica con gran sensibilidad; permite detectar también el peso molecular de las proteínas	Posible a partir de muestras congeladas o en formal	Sencilla, rápida, económica, automatizable, análisis simultáneo de varias muestras	Técnica rápida; permite valorar el contenido total de ADN de una población celular

Figura 20 Técnicas de análisis salival⁶²



Biomarcador	Técnica	Observaciones	Autor y año
8-Oxoguanina ADN glicosilada	ELISA	Disminuye.	Shpitzer, 2009
Ácido hidroxicosatoetraenoico	Cromatografía de gases, espectrometría de masas y la dilución de isótopos estables.	Aumentan, están involucrados en los procesos de metástasis e invasión tumoral.	Metzger, 1995
Carbonilos	Oxidación de proteínas	Aumentados, indica daño oxidativo de proteínas.	Shpitzer, 2009
Ciclina D1	ELISA	Aumenta, se relaciona con la progresión celular y mal pronóstico.	Shpitzer, 2009
Cistatinatruncada SA-I	SELDITOF	Aumenta, se relaciona con estadíos de tumor.	Shintani, 2010
Cyfra 21-1	ELISA	Se relacionada con la recurrencia.	Zhong, 2007
DUSP1	PCR	Se aumentan en el cáncer oral.	Brinkmann, 2012
Endotelina-1	ELISA	Buen marcador para diagnosticar liquen plano.	Cheng, 2011
Fosfato sérico	ELISA	Disminuye.	Shpitzer, 2009
Galectinas 1, 3 y 7	Análisis inmunohistoquímico	Aumentada, relacionadas con la progresión del tumor.	Alves, 2011
Maspín	ELISA	Su disminución se relaciona con el crecimiento, progresión y metástasis.	Shpitzer, 2009
Interleuquina 1 beta	ELISA- PCR	Se aumentan en el cáncer oral.	Brinkmann, 2012 Elashoff, 2012
Interleuquina 8	ELISA- PCR	Se aumentan en el cáncer oral.	Brinkmann, 2012 Elashoff, 2012
Ki67	ELISA	Aumentan, relacionadas con la progresión celular y mal pronóstico	Shpitzer, 2009
Lactato deshidrogenasa	Espectrofotometría	Indicador de necrosis celular, se relaciona con el mal pronóstico y la recurrencia.	Shpitzer, 2009
M2BP	ELISA	Se eleva principalmente en estadíos iniciales del cáncer oral.	Brinkmann, 2012 Elashoff, 2012
Metaloproteinasas 2 y 9	ELISA	Aumentan, relacionada con la metástasis.	Shpitzer, 2007,
p53	PCR	Su disminución se asocia a la capacidad de aberraciones celulares.	Liao, 2000
S100P	Western Blot Espectrometría de masas	Se aumenta en el cáncer oral, se relaciona con la progresión, metástasis y angiogénesis.	Dowling, 2008
SATI	PCR	Se aumentan en el cáncer oral.	Brinkmann, 2012 Elashoff, 2012
Telomerasa	PCR ELISA	Biomarcador de cáncer pero no diferencia estado de la lesión.	Zhong, 2005
Transferrina	Eco-2D MALDI-TOF Western Blot y ELISA.	El aumento de los niveles salivales de transferrina se correlaciona con el tamaño y etapa del tumor.	Jou. 2010

Figura 21 Biomarcadores salivales y las técnicas empleadas para su análisis de cada

uno¹⁰



Futuro sobre el diagnóstico de la saliva

El uso de la saliva como herramienta de diagnóstico es importante, pues su empleo ha ido creciendo lentamente debido a las altas limitaciones que aún hay en las tecnologías para su análisis, y el hecho de que aún no se entiende del todo su biología, así como su correlación de sus biomoléculas con la sangre y las variaciones que hay entre estas en su ritmo circadiano.

Gracias a su gran número de componentes la saliva ofrece una gran gama de información en el diagnóstico clínico, su fácil uso y recolección la hace un medio ideal incluso para el diagnóstico de múltiples enfermedades sistémicas.

El futuro para diagnóstico de saliva se basa en combinaciones de paneles de biomarcadores, ya que uno solo no es de fiar para definir la patogénesis de la enfermedad subyacente, en cambio combinados brindan información aditiva en el diagnóstico.⁶³



6. APLICACIONES DE LOS BIOMARCADORES EN ODONTOLOGÍA.

El fluido salival es considerado como un elemento auxiliar importante en el diagnóstico y el tratamiento preventivo de las enfermedades de la cavidad oral, los biomarcadores no solo tienen aplicaciones en el cáncer oral dentro de la odontología, actualmente se han realizado estudios donde se les ha dado un uso dentro de la enfermedad periodontal y el síndrome de Sjögren.

La enfermedad periodontal es una de las enfermedades más frecuentes en odontología, ya que afecta del 10 al 15% de la población mundial. Esta patología se encuentra asociada al biofilm, que es una matriz de microorganismos (incluidos los patógenos en una baja proporción) adheridos a la superficie dental que en condiciones normales, se encuentran en armonía con el huésped sano, pero al haber un crecimiento acelerado de algunas especies bacterianas, en su mayoría Gram negativas y anaerobios, se provoca una respuesta inflamatoria por la producción excesiva de sustancias proinflamatorias que pueden tener efecto sistémico en el huésped y la subsecuente destrucción del tejido de soporte dental, lo que lleva a las manifestaciones clínicas como, un sangrado gingival, sarro, bolsa periodontal iguales o mayores a 4 mm, pérdida de inserción de los tejidos periodontales, pérdida ósea y movilidad dentaria^{65,66} (Cuadro 15). Los biomarcadores nos brindan información de la actividad de la enfermedad, nos permiten diferenciar una enfermedad periodontal estable de una progresiva asegurándonos un correcto manejo terapéutico, se basan en elementos metabólicos del hospedero implicados en los procesos asociados de la enfermedad. El fluido a analizar es el fluido gingival crevicular, que es un medio ideal de monitoreo de los cambios ocurridos durante el proceso salud-enfermedad periodontal, contiene una gran cantidad de factores bioquímicos que se usan como biomarcadores de diagnóstico o pronóstico, por ser obtenido del flujo de la filtración capilar de los



vasos sanguíneos, vasos linfáticos y los epitelios de unión y sulcular (mediadores bioquímicos y/o productos metabólicos, proteínas plasmáticas, enzimas bacterianas, mediadores inflamatorios, productos de la degradación de la matriz de colágena y extracelular) hay más de 40 componentes en éste y se clasifican en elementos celulares, electrólitos, compuestos orgánicos, productos bacterianos y metabólicos, enzimas e inhibidores enzimáticos.^{67,68}

Cuadro 15 Posibles marcadores salivales para la enfermedad periodontal.

Proteínas	Inmunoglobulinas	Enzimas	Otros
Lactoferrina	IgA	Elastina	PAF
TIMP	IgG	Amilasa	8-OHdG
VEGF	IgM	Dipeptidilpeptidasa	Urato
HGF		Alanina aminopeptidasa	Ascorbato
Fibronectina		Arginasa	Cortisol
Albúmina		β -glucuronidasa	Nitrito
Cistatinas C, S, A, SN		Mieloperoxidasa	Glicosaminoglicanos
Neopterinina		Lisozima	Citoquina TNF
α -2-macroglobulina		MMP-1	Ácido hialurónico
α -1-antitripsina		MMP-8 (colagenasa-2)	Sulfato de condroitina
Queratina		MMP-9	Aspartato aminotransferasa (AST)
Proteína C-reactiva		Citiinasa	Fosfatasa alcalina (ALP)
Complemento C3		Catepsina G	Salival sCD44
IL-6			MRP8 y MRP14
EGF			8-oxo-7,8-dihidro-2-desoxiguanosina (8-oxodG)
Defensina-1			Cisteína
			Ácidos grasos 3-hidroxi
			Carbonilo proteína (PC)

Posibles marcadores salivales para la enfermedad periodontal.⁵⁶



El síndrome de Sjögren (SS), es una enfermedad autoinmune crónica sistémica, caracterizada por sequedad ocular (xeroftalmía) y bucal (xerostomía), debido a la infiltración de las glándulas lagrimales y salivales por células linfoplasmocitarias, que originan una destrucción progresiva de las glándulas exocrinas, disminuyendo la secreción glandular y mostrando síntomas de sequedad en las mucosas infiltradas. Es más común en mujeres de 40-60 años y tiene dos formas clínicas, una primaria (SSP) que afecta a las glándulas salivales y lagrimales; y otra secundaria (SSS) en donde además de la xerostomía y xeroftalmía, se asocian enfermedades del tejido conjuntivo asociadas, como artritis reumatoide, lupus eritematoso y esclerosis sistémica progresiva, entre otras. Por la xerostomía presente en el SS, los componentes salivares se alteran por lo cual éstos se pueden ocupar como biomarcadores, pero aún no hay ninguno que sea sensible para el diagnóstico de SS y además de que se presentan problemas para que el paciente secrete saliva en cantidades suficientes para que sean analizados.⁶⁹ (Cuadro 16).

Cuadro 16 Las alteraciones de las proteínas salivales en el SS primario.

Componente salival	a-amilasa anhidrasa carbónica VI	Proteínas ricas en prolina (PRP) Prolactina-inducible proteína precursora (PIP)	Lactoferrina β-2-microglobulina	Ig cadena ligera k receptor polimérico Ig
Cambio	Disminución	Disminución	Aumentado	Aumentado
Componente salival	Lipocalina Calgranulina B Fosfatidiletanolamina proteína de unión	Cistatinas (S, SN)	Lisozima C Cistatinas C	MMP-9 /TIMP-1 Inmunoglobulina A, G
Cambio	Aumentado	Disminución	Aumentado	Aumentado
Marcador salival	Prostaglandina E2 ThromboxaneB2 [TxB2]	IL-6 Ácido hialurónico (HA)	Las concentraciones del receptor-2 (RIL-2R) acroleína-proteína conjugada	
Cambio	Aumentado	Aumentado	Aumentado	
Marcador salival	Neopterina IFN-α	Gamma-glutamyl-transferasa (GGT)		
Cambio	Aumentado	Aumentado		

Las alteraciones de las proteínas salivales en el SS primario.⁵⁶



CONCLUSIONES.

La saliva puede ser un medio diagnóstico importante en la enfermedad de los pacientes, gracias a que sus componentes nos dan un reflejo de nuestra salud, además de que se obtiene de una manera no invasiva, simple y se pueden obtener varias tomas sin molestar al paciente en comparación con la sangre cuya obtención puede llegar a ser molesta para algunos pacientes, los biomarcadores actualmente nos dan una alternativa de diagnóstico precoz, evaluación del tratamiento, conocimiento de la patogénesis en muchas enfermedades. Para el cirujano dentista permite que podamos aplicarlos en el cáncer oral, enfermedad periodontal y en el síndrome de Sjögren por afectar la cavidad oral, además de que son patologías frecuentes, crónicas que afectan a personas mayores y que la esperanza de vida en estas enfermedades ha aumentado sea una justificación para el empleo de nuevas tecnologías, como los biomarcadores.

En México, los obstáculos del diagnóstico precoz en cáncer son por la falta de información, el bajo nivel educativo y el limitado acceso a los servicios de salud, principalmente en las zonas más pobres de la República, sumando malos hábitos como el tabaquismo y alcoholismo, una mala dieta y sedentarismo. Los biomarcadores son una gran alternativa para diagnósticos precoces en el cáncer en general, así los pacientes afectados con esta enfermedad puedan tener mayor esperanza de vida y con el tiempo poder encontrar una cura definitiva. Tal vez en un futuro el diagnóstico con la saliva se convierta en una herramienta complementaria común en la rutina de las citas médicas u odontológicas para la detección temprana de distintas enfermedades.

Actualmente no se cuenta con una prueba comercializada para los biomarcadores de cáncer oral en saliva, pero se encuentran en el mercado varias pruebas de saliva como prueba de ADN, de niveles de hormonas y de embarazo, por lo cual, en un futuro podríamos contar con una prueba de éste tipo para el cáncer oral, por lo mientras el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) cuenta con el primer banco de tumores



del país, cuya misión es recolectar y preservar muestras de tejidos tumorales, para ser utilizadas en investigaciones de diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer en general, investigar nuevos marcadores en el cáncer, anticuerpos monoclonales para aprobación o evaluación de nuevos tratamientos, cuenta con mil ochocientas muestras de diferentes tejidos oncológicos; se tiene planeado que en un futuro se puedan almacenar muestras de orina, saliva, sangre, extracción de ADN y ARN, ampliando las posibilidades de nuevos desarrollos de técnicas de diagnóstico precoz en esta enfermedad.



REFERENCIAS.

1. The American Cancer Society Inc. **The History of Cancer**. <http://www.cancer.org/cancer/cancerbasics/thehistoryofcancer/the-history-of-cancer-what-is-cancer>. Enero 2015.
2. Salaverry O. **La etimología del cáncer y su curioso curso histórico**. Rev. Perú. med. exp. salud pública 2013; 30: 137-141.
3. Gurunluoglu R, Gurunluoglu A. **Paul of Aegina: Landmark in Surgical Progress**. World J Surg 2003; 27: 18-25.
4. Gesundheit B. **Maimonides' Appreciation for Medicine. Rambam Maimónides**. Medical Journal 2011; 2:17-18.
5. Androutsos G, Karamanou M, Stamboulis E, Tsoucalas G, Kousoulis AA, Mandelenaki D. **Joseph-Claude-Anthelme (1774-1852): forerunner in surgical oncology**. J BUON 2011; 16: 572-576.
6. Machtens S, Schultheiss D, Kuczyk M, Truss MC, Jonas U. **The history of endocrine therapy of benign and malignant diseases of the prostate**. World journal of urology 2000; 18: 222-226.
7. Cassileth BR. **The evolution of oncology**. Perspectives in biology and medicine 1983; 26:362-374.
8. Wulfkühle J, Espina V, Liotta L, Petricoin E. **Genomic and proteomic technologies for individualisation and improvement of cancer treatment**. European Journal of Cancer 2004; 40: 2623-2632.
9. Hahn WC, Counter CM, Lundberg AS, Beijersbergen R, Brooks MW, Weinberg RA. **Creation of human tumour cells with defined genetic elements**. Nature 1999; 400: 464-468.
10. Madera AMV. **Biomarcadores de cáncer oral en saliva**. AvOdontoestomatol 2013; 29:293-302.
11. Barba JR. **Laboratorio clínico y oncología: De los aspectos básicos del cáncer a los tumores más frecuentes y la utilidad**



- de los marcadores tumorales como métodos diagnóstico.** RevLatinoamPatolClinMed Lab 2013; 60: 166-196.
12. Cruz PA, Villegas VE, Ramírez SR. **Fundamento biológico y aplicación clínica de los marcadores tumorales séricos.** Rev. Cienc. Salud 2008; 6: 85-98.
13. American Dental Association, **A primer on salivary diagnostics.** Enero 2015.
<https://www.google.es/search?q=a+primer+on+salivary+diagnostics++ADA&hl=es&>
14. Llena C. **La saliva en el mantenimiento de la salud oral y como ayuda en el diagnóstico de algunas patologías.** Med. oral patol. oral cir.bucal 2006; 11: 449-455.
15. Yoshizawa JM, Schafer CA, Schafer JJ, Farrell JJ, Paster BJ, Wong D. **Salivary biomarkers: toward future clinical and diagnostic utilities.** Clinical microbiology y reviews 2013; 26: 781-791.
16. Saleh J, Figueiredo MA, Cherubini K, Salum F. **Salivary hypofunction: An update on aetiology, diagnosis and therapeutics.** Archives of oral biology 2015; 60: 242-255.
17. Gomez de Ferraris E; Campos . **Historia y evolución de la Ingeniería tisular bucodental. 3a ed.** Ed. Panamericana 2009, Pp. 177-208.
18. Wong D. **Salivary Diagnostics.** U.S: Wiley-Blackwell 2008. Pp. 3-4
19. Pfafe T, Cooper-White J, Beyerlein P, Kostner K, Punyadeera C. **Diagnostic potential of saliva: current state and future applications.** Clinical chemistry 2011; 57: 675-687
20. Garant PR. **Oral cells and tissues.** Quintessence Publishing Co. Inc; 2003, P.p 239-264.
21. Latarjet M, Ruiz A. **Anatomía Humana.** 3ª ed. Argentina. Editorial Médica Panamericana 1995. Volumen II. Pp.1260-1275.
22. Contreras C, Jiménez LF, Ortiz MJ, Moret Y, González JM. **Ubicación anatómica de las glándulas salivales linguales o**



- glándulas salivales menores presentes en la lengua.** Acta Odontológica Venezolana 2008; 46: 1-4.
23. Rouviere H, Delmas A. **Anatomía humana escriptiva topográfica funciona**. 10ª ed. Barcelona Editorial Masson 1999. Tomo 1 Cabeza y Cuello. Pp. 256-260
24. Tandler B, Pinkstaff CA, Riva A. **Ultrastructure and histochemistry of human anterior salivary glands (glands of Blandin and Nuhn)**. The anatomical record 2005; 240: 167-177.
25. Liu J, Duan Y. **Saliva: A potential media for disease diagnostics and monitoring**. Oral oncology 2013; 48: 569-577.
26. Spielmann N, Wong D. **Saliva: diagnostics and therapeutic perspectives**. Oral diseases 2011; 17: 345-354
27. Organización Mundial de la Salud. **Cáncer**. <http://www.who.int/topics/cancer/es/>. Enero 2015
28. The American Cancer Society Inc. **Cáncer** <http://www.cancer.org/espanol/index>. Enero 2015
29. Tanaka T, Ishigamori R. **Understanding carcinogenesis for fighting oral cancer**. Journal of oncology 2011; 2011: 1-10.
30. Monzón OG, Padilla EM, Tobar LT, Gutiérrez LD, Rubi, C. **Bases moleculares del cáncer**. Editorial-Editorials 2011; 20: 210.
31. Alberts et al. **Molecular Biology of the Cell**, 4th Edition: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21054/> Febrero 2015
32. Lodish et al. **Molecular Cell Biology**, 4th Edition: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21475/> Febrero 2015
33. Robbins LS, Cotran SR, Kumar V. **Patología Estructural y Funcional**. 8a ed. México: Interamericana; 1987. Pp.86-90
34. García GV, Martínez AB. **Cáncer oral, puesta al día**. Avances en odontoestomatología 2009; 25: 239-248.



35. Moles MG, Montoya JG, Avila IR. **Bases moleculares de la cancerización de cavidad oral.** Avances en odontostomatología 2008; 24: 55-60.
36. Mendelsohn J, Howley MP, Israel 8M A, Gray JW, Thompson CB. **The Molecular Basis of Cancer**, 4th edition, EUA, Saunders Company, 1995. Pp. 433.
37. Hanahan D, Weinberg RA. **The hallmarks of cancer.** Cell 2000; 100: 57-70.
38. Hanahan D, Weinberg RA. **Hallmarks of cancer: the next generation.** Cell 2011; 144: 646-674.
39. Scully C. **Oral cancer aetiopathogenesis; past, present and future aspects.** Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2011; 16: e306-e311.
40. De la Fuente J, Mújica PM, Bolaños CEP. **Aumento de la incidencia de carcinoma oral de células escamosas.** Salud (i) Ciencia 2014; 20:636-642.
41. Santana GJC. **Atlas de patología del complejo bucal.** 2. ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2010. Pp. 357-365.
42. Albornoz LCC, Rivero PO, Bastian ML, **Avances en el diagnóstico de las lesiones cancerizables y malignas del complejo bucal.** Revista Archivo Médico de Camagüey 2010; 14:0-0.
43. Marx RE, Stern D. **Oral and maxillofacial pathology: a rationale for diagnosis and treatment.** Chicago: Quintessence publishing co, Inc. 2003. Pp. 287-360.
44. Martínez-Cortez IA, Martínez-Mejía VJ, Amezcua RG, Gonzalez R, Carreon BG, Palacio GM, Bologna MR. **Diagnóstico Tardío de Carcinoma Escamo Celular en Boca: Reporte de Caso.** International journal of odontostomatology 2010; 5: 240-244.
45. Tapia JL, Goldberg LJ. **The Challenges of Defining Oral Cancer: Analysis of an Ontological Approach.** Head and neck pathology 2011; 5: 376-384.



46. Bagan J, Sarrion G, Jiménez Y. **Oral cancer: clinical features**. *Oral oncology* 2010; 46: 414-417.
47. The American Cancer Society. **Cáncer de orofaringe y de cavidad oral** <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeorofaringeydeavidadoral/guiadetallada/oral-cavity-and-oropharyngeal-cancer1-treating-general-info> Marzo 2015
48. Arango SS. **Biomarcadores para la evaluación de riesgo en la salud humana**. *Rev. Fac. Nac. Salud pública* 2011; 30(1): 75-82.
49. Cruz PA, Villegas VE, Ramírez SR. **Fundamento biológico y aplicación clínica de los marcadores tumorales biológicos**. *Rev. Cienc. Salud* 2008; 6.
50. www.mapfre.com/mapfrere/docs/html/revistas/trebol/n60/es/articulo1.html. Febrero 2015
51. Evia, JRB. **Laboratorio clínico y oncología: De los aspectos básicos del cáncer a los tumores más frecuentes y la utilidad de los marcadores tumorales como métodos diagnósticos**. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab* 2013; 60: 166-196.
52. Fernández A, Martínez A, Gaspar M, Filella X, Molina R, Ballesta A. **Marcadores tumorales serológicos**. *Química Clínica* 2007; 26: 77-85.
53. **Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la salud de EUA**. <http://www.cancer.gov/espanol/recursos/hojas-informativas/deteccion-diagnostico/marcadores-de-tumores> Marzo 2015
54. Carreto NAC, Álvarez GL, Quevedo JUM. **Introducción a los marcadores tumorales séricos**. *Medigraphic* 2006; 13: 111-120.
55. Wang Q, Gao P, Wang X, Duan Y. **Investigation and identification of potential biomarkers in human saliva for the early diagnosis of oral squamous cell carcinoma**. *Clinica Chimica Acta* 2014; 427: 79-85.



56. Liu J, Duan Y. **Saliva: A potential media for disease diagnostics and monitoring.** Oral oncology 2012; 48: 569-577.
57. Küstner EC, Costa IF, López. **Riesgo de cáncer oral y marcadores moleculares.** Medicina oral, patología oral y cirugía bucal 2004; 9: 377-384.
58. Cheng YS, Terry R, Wright J. **"A review of research on salivary biomarkers for oral cancer detection."** Clin Transl Med 2014; 3:3.
59. Laborde CM, Zubiri I, Orgaz SA, Álvarez LM, Llamas GA, Barderas MG, **Aportaciones de la proteómica al laboratorio clínico The role of proteomics in the clinical laboratory.** Revista del laboratorio clínico 2011; 04: 214-224.
60. Wu JY, Yi C, Chung HR, Wang DJ, Chang WC, Lee SY, Yang WC. **Potential biomarkers in saliva for oral squamous cell carcinoma.** Oral oncology 2010; 46: 226-231.
61. Nagler RM. **"Saliva as a tool for oral cancer diagnosis and prognosis."** Oral oncology 2009; 45: 1006-1010.
62. López DM, et al. **"Aplicación de las técnicas de biología molecular en oncología oral."** Avances en Odontoestomatología 2010; 26: 189-196.
63. Chianeh YR, Krishnananda P. **"Biochemical markers in saliva of patients with oral squamous cell carcinoma."** Asian Pacific Journal of Tropical Disease 2014; 4: S33-S40.
64. Pfaffe T et al. **"Diagnostic potential of saliva: current state and future applications."** Clinical chemistry 2011; 57: 675-687.
65. Lorenzo S, Piccardo V, Alvarez F, Massa F, Alvarez R. **Enfermedad Periodontal en la población joven y adulta uruguaya del Interior del país: Relevamiento Nacional 2010-2011.** Odontoestomatología 2013; 15: 35-46.
66. Vargas KF, Ferradas MC, Amaral MM, Reyes JC, Palacios MA. **Enfermedad periodontal y enfermedades respiratorias: una**



- revisión de ensayos clínicos y estudios observacionales.** Rev Mex Periodonto 2014; 1: 36-40.
67. Universidad del valle, **Terapia periodontal del futuro**, <http://hdl.handle.net/10893/6719> Marzo 2015
68. Taboada VME, Chuqui huaccha GV. **Rol de la saliva como marcador biológico en patología bucal.** Odontología Sanmarquina 2014; 9: 38-40.
69. Rivera H, et al. **"Manejo Multidisciplinario del paciente diagnosticado con el Síndrome de Sjögren."** Acta Odontológica Venezolana 2009; 47: 122-130.
70. Instituto Nacional de oncología y Radiobiología. **Genes y oncogenes.** http://bvs.sld.cu/revistas/onc/vol15_2_99/onc09299.htm. Abril 2015
71. Manual de patología. **Genes supresores tumorales.** http://escuela.med.puc.cl/publ/patologiageneral/Patol_107.html. Abril 2015
72. Medicina oral. **Atlas.** <http://www.uv.es/medicinaoral/Docencia/atlas/leucoplasia/79.jpg>. Abril 2015
73. <http://u.jimdo.com/www60/o/sa246498298e26dc8/img/i06ec234585808697/1368549888/std/eritroplasia.jpg>. Abril 2015
74. Medicina clínica. **Úlceras orales.** <http://www.elsevier.es/imatges/2/2v125n15/grande/2v125n1513080655fig10.jpg>. Abril 2015
75. Entre textos. **Biomarcadores moleculares: la nueva herramienta en la biotecnología médica y ambiental.** <http://entretextos.leon.uia.mx/num/14/PDF/E14-Art8.pdf>. Abril 2015