

El efecto Warburg y su influencia en la carcinogénesis oral: una revisión de la literatura.

The Warburg effect and its influence on oral carcinogenesis: a literature review.

Julia Esther Kattan-Rodríguez,^{*,‡} Fabiola Salgado-Chavarría,^{*,§} Luis Fernando Jacinto-Alemán[¶]

RESUMEN

En la década de 1920, Otto Warburg propuso que las células cancerosas presentan una mayor absorción de glucosa y producción de lactato, utilizando la glucólisis aeróbica para la generación de ATP. Este fenómeno, conocido como efecto Warburg, se convierte en un distintivo de la proliferación y desarrollo del cáncer. Estas células neoplásicas generan un entorno ácido que promueve la malignidad, invasión y metástasis. Los cánceres de cabeza y cuello se encuentran entre las 10 principales neoplasias malignas, siendo el cáncer oral responsable del 50% de estos casos. Comprender la causa principal y el mecanismo del desarrollo del cáncer es fundamental para la prevención y el diagnóstico, así como para el establecimiento de tratamientos más efectivos. Por lo tanto, el objetivo de este artículo es realizar una revisión sobre el efecto Warburg y cómo afecta e influye principalmente en el metabolismo de las células cancerosas, especialmente en el cáncer oral.

Palabras clave: cáncer oral, efecto Warburg, carcinogénesis.

ABSTRACT

In the 1920's, Otto Warburg proposed that cancer cells exhibit increased glucose uptake and lactate production, using aerobic glycolysis for ATP generation. This phenomenon, known as the Warburg effect, becomes a hallmark of cancer proliferation and development. These neoplastic cells generate an acidic environment that promotes malignancy, invasion, and metastasis. Head and neck cancers (HNC) are among the top 10 malignancies, with oral cancer responsible for 50% of these cases. Understanding the main cause and mechanism of cancer development is essential for prevention and diagnosis, as well as establishing more effective treatments. Therefore, the objective of this article is to conduct a review of the Warburg effect and how it mainly affects and influences the metabolism of cancer cells, especially oral cancer.

Keywords: oral cancer, Warburg effect, carcinogenesis.

Abreviaturas:

ADP = adenosina difosfato
ATP = trifosfato de adenosina
COCE = carcinoma oral de células escamosas
GLUT = transportadores de glucosa
HIF-1 = factor inducible por hipoxia 1
HK = hexoquinasa
LDH = lactato deshidrogenasa
NADH = nicotinamida adenina dinucleótido reducido
PDH = piruvato deshidrogenasa
PFK = 6-fosfofructoquinasa
PK = piruvato quinasa
SLC = transportadores de solutos
TCA = ácido tricarbóxico mitocondrial

INTRODUCCIÓN

El cáncer es considerado principalmente una enfermedad genética que altera el equilibrio y la función celular.¹ Sin embargo, actualmente, se ha demostrado que no solo se acompaña de anomalías en la proliferación, metástasis e invasión, sino también de trastornos metabólicos.² En 1924, Otto Warburg demostró por primera vez que las células cancerosas proliferan aumentando su consumo de glucosa y

* Clínica de Cirugía Oral y Maxilofacial, División de Estudios de Postgrado e Investigación (DEPeI), Facultad de Odontología (FO), Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), CDMX, México.

‡ Residente de la Especialidad de Cirugía Oral y Maxilofacial. ORCID: 0000-0001-8570-0775

§ Doctorado. ORCID: 0000-0002-8507-8346

¶ Departamento de Patología y Medicina Bucal. DEPeI, FO, UNAM, CDMX, México. ORCID: 0000-0002-0384-5581

Recibido: 14 de mayo de 2025. Aceptado: 10 de julio de 2025.

Citar como: Kattan-Rodríguez JE, Salgado-Chavarría F, Jacinto-Alemán LF. El efecto Warburg y su influencia en la carcinogénesis oral: una revisión de la literatura. Rev ADM. 2025; 82 (4): 232-238. <https://dx.doi.org/10.35366/121016>



produciendo lactato, incluso en condiciones aeróbicas, lo que se conoce como efecto Warburg. Este metabolismo celular reprogramado ahora se reconoce como un sello distintivo del cáncer que contribuye a su desarrollo.^{3,4}

Los cánceres de cabeza y cuello, incluido el carcinoma oral de células escamosas (COCE), son el sexto cáncer más común en todo el mundo. A pesar de los avances en el diagnóstico y la terapia del cáncer, la tasa de supervivencia general de cinco años para el COCE se ha mantenido < 50% durante las últimas tres décadas.⁵ En el cáncer oral, este metabolismo reprogramado también se considera un factor crucial para la carcinogénesis oral y está asociado con la resistencia a la radioterapia y la quimioterapia, así como con la recurrencia del tumor.⁴

En esta revisión bibliográfica, se explica cómo las células cancerosas logran adaptarse para sobrevivir y se ayuda a entender cómo la glucólisis aeróbica ejerce un papel fundamental en este proceso, detallando algunos de los diferentes cambios metabólicos que ocurren en el cáncer, principalmente en el COCE, y así poder comprender de una mejor manera la carcinogénesis oral y los factores que influyen en su desarrollo.

MATERIAL Y MÉTODOS

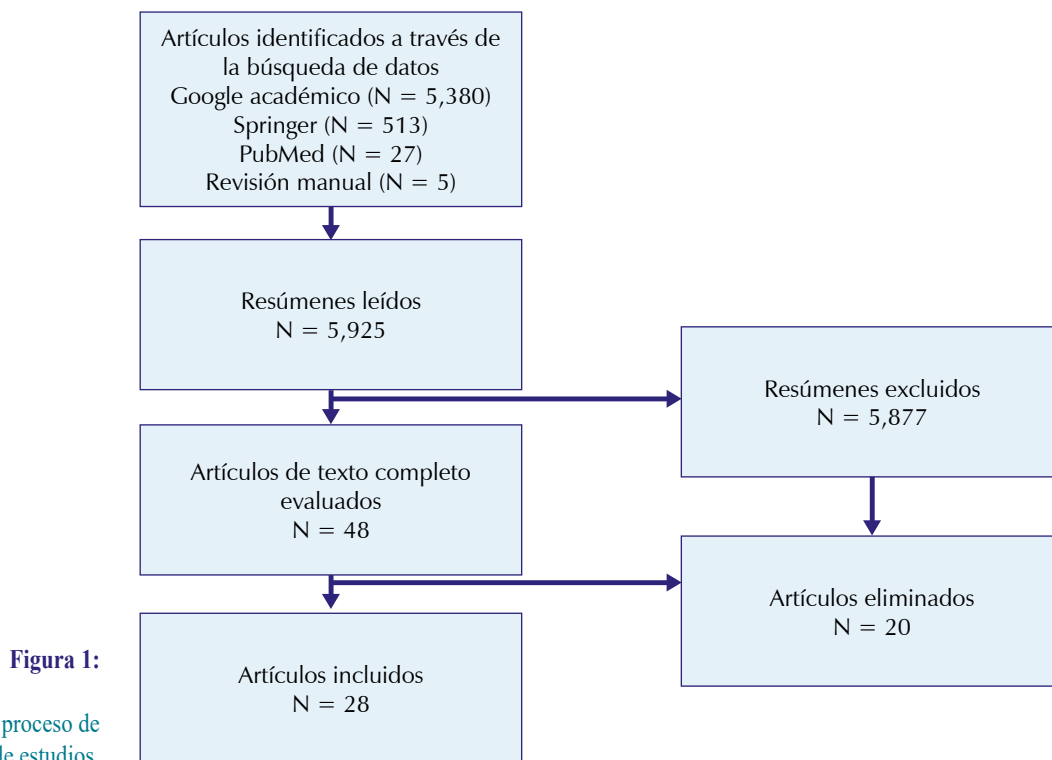
Se realizó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos electrónicas: Google Scholar, PubMed y Springer. Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: *Warburg effect AND oral cancer AND carcinogenesis*.

Se incluyeron en el estudio revisiones de la literatura, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos. Mediante la búsqueda en las bases de datos electrónicas, se encontraron 5,920 artículos al utilizar las palabras claves y cinco artículos en la revisión manual. Se excluyeron 5,877 resúmenes obteniendo 48 artículos para su lectura completa, se eliminaron 20 artículos y, finalmente, se seleccionaron 28 artículos para construcción de esta revisión (*Figura 1*).

Criterios de inclusión: artículos en el idioma inglés y español, artículos publicados del 2018 al 2023, y revisión de la literatura, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos.

Criterios de exclusión: artículos que no mencionan los cambios celulares en las células tumorales.

Criterios de eliminación: artículos incompletos, artículos duplicados en las bases de datos.



Glucólisis

La glucólisis es el proceso en el que la glucosa se descompone en piruvato en el citoplasma acompañado de la producción de lactato. La glucólisis tiene un total de diez pasos, incluidas tres enzimas clave (la enzima limitante de la velocidad): hexoquinasa (HK), 6-fosfofructoquinasa (PFK) y piruvato quinasa (PK).⁶ Esta vía es el principal mecanismo de degradación de la glucosa que existe en el citosol de todas las células. En donde la glucosa se oxida en dos moléculas de piruvato, obteniendo dos moléculas de trifosfato de adenosina (ATP) y NADH por una molécula utilizada. Las células normales oxidan el piruvato a dióxido de carbono en las mitocondrias. El piruvato se convierte en lactato por la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) en condiciones hipóxicas.⁷ Por el contrario, cuando el piruvato se descarboxila a acetil-CoA por el complejo piruvato deshidrogenasa (PDH) y entra en la mitocondria se le llama metabolismo aeróbico o fosforilación oxidativa.⁸

El transporte de la molécula de glucosa a través de la membrana plasmática se lleva a cabo por un grupo de proteínas transportadoras asociadas a la membrana denominadas transportadores de glucosa (GLUT). Estos transportadores están presentes en un patrón específico de tejido, GLUT1, uno de los transportadores principales, está presente de forma ubicua en todos los tejidos del cuerpo y ayuda en la captación basal de glucosa.⁹ Los GLUT captan la glucosa en el citoplasma, participan en la respiración, el metabolismo y la proliferación en el cáncer.²

En condiciones aeróbicas, las células normales generan ATP a partir de piruvato, derivado de la glucosa, mediante la fosforilación oxidativa a través del ciclo del ácido tricarboxílico mitocondrial (TCA). No obstante, en las células cancerosas, la producción principal de ATP ocurre a través de la glucólisis aeróbica, a pesar de que este proceso genera cantidades menores de ATP a partir de la glucosa en comparación con la fosforilación oxidativa. Este fenómeno peculiar es conocido como el efecto Warburg.⁵

Efecto Warburg

La glucólisis aeróbica, conocida como el «efecto Warburg», es una característica de los tumores malignos primarios y la enfermedad invasiva agresiva.¹⁰

A principios de la década de 1920 en Alemania, Otto Warburg trabajaba con secciones delgadas de tumores de vesículas seminales de ratas,¹¹ observó que las células

tumorales absorbían enormes cantidades de glucosa. Estas cantidades de glucosa se fermentaron para producir lactato incluso en presencia de oxígeno.¹ Dos años más tarde, el bioquímico inglés Herbert Crabtree corroboró los hallazgos de Warburg, pero también descubrió que la magnitud de la respiración en los tumores era muy variable. Crabtree concluyó que las células cancerosas exhibieron una alta glucólisis aeróbica para producir energía para su proliferación desenfrenada,¹² y demostró que la glucosa suprime la respiración y la fosforilación oxidativa de las células cancerosas, lo que denominó efecto Crabtree.¹³

La vía de la glucólisis aeróbica da como resultado que el líquido extracelular alrededor del tejido tumoral tenga un pH ácido, alrededor de 6.5 a 6.9, y puede ser incluso menor. Sin embargo, es importante mencionar que el nivel de lactato en sangre a menudo no se ve afectado, lo que sugiere que la acidez se limita localmente al microambiente alrededor del tejido tumoral.¹⁴

El trabajo de Otto Warburg en realidad mostró que, incluso en términos de energía, las células cancerosas producían entre un 10 y 13% más de ATP que las células normales gracias a la mayor absorción de glucosa.¹⁵ Pero ¿por qué las células tumorales eligen la glucólisis aeróbica en lugar de la fosforilación oxidativa? Otros autores afirmaron que la producción ineficaz de ATP y las células en proliferación necesitan otros requisitos importantes, como aminoácidos, ácidos nucleicos, lípidos para la síntesis de proteínas, duplicación de DNA y síntesis de biomembranas.⁷

El reconocimiento de que el efecto Warburg es un sello específico del crecimiento del tumor ha llevado a un fuerte aumento en el interés de los investigadores por estudiar el metabolismo del cáncer.¹⁶ Warburg en un principio propuso que la glucólisis aeróbica era una consecuencia de las mitocondrias defectuosas que hacían que el metabolismo oxidativo no funcionara, una afirmación que luego corrigió.^{15,17} La mayoría de los cánceres tienen mitocondrias funcionales, aun así, prefieren la glucólisis aeróbica a la fosforilación oxidativa.¹⁷ En general, las células cancerosas obtienen del 40 al 75% de su energía de la glucólisis, y el resto se sintetiza en las mitocondrias que respiran a través de la fosforilación oxidativa. Por lo tanto, sus mitocondrias son vitales y contribuyen a la producción de ATP y al suministro de intermediarios biosintéticos.¹⁵

La conversión fenotípica de las células al efecto Warburg se considera un sello distintivo del cáncer. Sin embargo, todavía se debate cuándo las células tumorales adquieren el fenotipo de Warburg en la carcinogénesis. Se ha propuesto que el fenotipo de Warburg aparece

antes de que el tumor alcance la hipoxia,¹⁸ la cual es un factor importante que apoya a la glucólisis, bloquea a la fosforilación oxidativa¹⁶ e indica un mal pronóstico para los pacientes.¹⁵ En condiciones hipóxicas, ahora se sabe que las células (tanto si son cancerosas como si no) se ven afectadas por muchos sistemas que modulan la expresión de miles de genes.¹¹

Las alteraciones genéticas a menudo están relacionadas con el metabolismo y con el microambiente tumoral que impone diferentes demandas a las células cancerosas. Nuevas pruebas ahora vinculan muchos supresores de tumores y oncogenes con la regulación del metabolismo y la necesidad de que las células cancerosas de alta proliferación hagan malabares con la utilización de nutrientes de una manera que apoye el crecimiento y la supervivencia continuos y rápidos de las células. En más de dos tercios de los cánceres humanos, al menos un gen glucolítico se sobreexpresa constitutivamente.¹⁹ Sin embargo, el descubrimiento de Warburg fue casi olvidado entre las batallas en torno a su hipótesis, y durante mucho tiempo los estudios sobre el metabolismo del cáncer progresaron lentamente, mientras que la atención principal de los investigadores se dirigió al aumento de la actividad de los oncogenes y también a la inactivación de los oncogenes supresores. La última década se ha convertido en una época de renacimiento para el efecto Warburg donde se han estudiado los cambios asociados con la reprogramación del metabolismo energético, los cuales están involucrados en la lista de características indiscutibles de una célula cancerosa.¹⁶

Otro término introducido recientemente es el de efecto Warburg inverso, descrito por primera vez en el 2009, designa un modelo metabólico de dos compartimentos en el que las células cancerosas están en una relación simbiótica con los fibroblastos asociados al cáncer. Aquí, no son las células cancerosas las que expresan un efecto Warburg sino los fibroblastos circundantes. Las células cancerosas crean estrés oxidativo que induce este comportamiento en los fibroblastos. Estos últimos, a su vez, excretan el lactato capturado por las células cancerosas que lo retransforman en piruvato para reponer la producción de ATP en la mitocondria.⁸

Transportadores de glucosa

Como ya se mencionó al principio de este artículo, el transporte de glucosa está mediado por un grupo de proteínas transportadoras asociadas a la membrana denominadas GLUT. Hay dos tipos de GLUT que pertenecen a la serie de genes transportadores de solutos (SLC).⁹ Estos

transportadores de solutos forman esencialmente dos familias, la Na activa secundaria+/cotransportador de glucosa (SGLT, nombre del gen *SLC5A*) y el transportador facilitador de azúcar (GLUT, nombre de la familia del gen *SLC2A*).^{9,20} En esta revisión hablaremos sobre la familia de los transportadores facilitadores de glucosa.

Los seres humanos expresan 14 proteínas GLUT diferentes. Estas proteínas GLUT se pueden clasificar en tres clases según su similitud de secuencia: clase 1 (GLUT 1, 4 y 14), clase 2 (GLUT 5, 7, 9 y 11) y clase 3 (GLUT 6, 8, 10, 12 y 13/HMIT).^{2,4} En los últimos años, un número creciente de estudios están identificando a GLUT1 y GLUT3 como los principales actores en el metabolismo acelerado.²⁰

La expresión de GLUT se ha correlacionado previamente con un mal pronóstico en varios tipos de cáncer, incluido el COCE.²¹ GLUT1 está presente en todas las células para proporcionar la captación de glucosa basal^{9,21} como los eritrocitos y el cerebro,^{4,22} pero también está presente una cantidad menor en el músculo, el hígado y los adipocitos.²³ Las células cancerosas dependen del ATP aportado por la glucólisis aeróbica para sobrevivir y, a menudo, tienen una sobreexpresión de GLUT1 para una captación suficiente de glucosa, el cual, sobreexpresado se asocia significativamente con cánceres poco diferenciados, metástasis en ganglios linfáticos positivos, tumores más grandes y peor supervivencia general y supervivencia libre de enfermedad en cáncer.² Además, se ha descrito que otros factores asociados con la hipoxia, como el receptor de VEGF y la transactivación de los canales de calcio, aumentan la síntesis de GLUT1 y el tráfico hacia la membrana celular.²⁰ La expresión de GLUT1 a nivel de ARNm y proteína se encuentra elevada significativamente durante la tumorigénesis oral, lo que sugiere que GLUT1 puede ser el gen más importante relacionado con el metabolismo que promueve la transformación maligna de la mucosa oral.⁴ Keiichi Nakazato y colaboradores, en su ensayo clínico, encontraron que en los carcinomas escamocelulares de lengua invasivos, GLUT1 se expresó en la periferia de los nidos de cáncer y estuvo ausente del centro de las islas tumorales más diferenciadas.

GLUT3 se encuentra principalmente en cerebro y testículos,⁴ tiene una mayor afinidad por la glucosa que GLUT1 y exhibe la tasa de rotación más alta entre todos los miembros de la familia GLUT.² Una revisión sistemática reciente encontró que GLUT3 está sobreexpresado en comparación con los tejidos sanos adyacentes y se asocia significativamente con un tiempo reducido hasta la recaída, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia general en el COCE.²¹

Actualmente hay pocos estudios que describen el papel de GLUT3 en la carcinogénesis del COCE.

La enzima piruvato quinasa y el COCE

La enzima PK es una enzima glucolítica que cataliza el último paso de la glucólisis: la conversión de piruvato y ATP a partir de fosfoenolpiruvato y adenosina difosfato (ADP). Los mamíferos tienen cuatro isoformas PK, que incluyen PKL, PKR, PKM1 y PKM2.⁵

Probablemente el más importante de estos para el metabolismo del cáncer es PKM2, ya que puede causar un aumento en la glucólisis aeróbica y la producción de lactato de dos maneras. Primero, obviamente, desempeña un papel en la producción de piruvato,¹⁰ donde PKM2 se encuentra como dímero y tetrámero.^{6,10} Las células cancerosas prefieren la forma dimérica,⁶ los dímeros PKM2 dirigen el piruvato hacia la producción de lactato,¹⁰ lo que resulta en una glucólisis ineficiente y una gran cantidad de ácidos nucleicos, aminoácidos y lípidos para promover la supervivencia y el crecimiento del tumor.⁶ La segunda forma en la que PKM2 desempeña un rol importante es que puede trasladarse al núcleo y desempeñar un papel en el control de la expresión de muchos genes.¹¹

En el COCE, PKM2 promueve la progresión tumoral y la metástasis ganglionar, lo que conduce a un mal pronóstico debido al aumento del crecimiento celular, la invasión y la resistencia a la apoptosis.⁵ Kurihara y colegas, en su estudio, observaron un cambio en la expresión de PKM1 a PKM2 a una frecuencia alta en las células de COCE en comparación con las células mucosas normales adyacentes, la expresión de PKM2 fue asociada significativamente con el estadio clínico.⁵ Otros estudios han informado que PKM2 puede actuar como un modulador de señalización, así como una enzima metabólica, en células cancerosas.²³

Resistencia terapéutica

Los cánceres de cabeza y cuello destacan por la alta tasa de fracasos terapéuticos que conducen a una supervivencia del 50-60% a los cinco años. La resistencia a la radiación y a la quimioterapia son factores decisivos que conducen a esta mayor tasa de respuestas desfavorables.²⁴ Uno de los principales activadores del efecto Warburg es el factor inducible por hipoxia 1 (HIF-1), el cual capacita a las células para que sean capaces de sobrevivir cuando se reduce su suministro de oxígeno. HIF-1 permite la adaptación a la hipoxia aumentando el transporte de glucosa, la glucólisis y la producción de lactato, mientras que puede favorecer la autofagia.³ HIF-1 tiene un pro-

fundo efecto sobre la respuesta a la radioterapia debido, al menos parcialmente, a su efecto promotor sobre el metabolismo de la glucosa. Activa la transcripción de transportadores y enzimas que regulan y aumentan la tasa de glucólisis y la vía anabólica de las pentosas fosfato. Estos transportadores y enzimas están implicados en la entrada de glucosa en la célula, la fosforilación de glucosa para formar glucosa-6-fosfato, la conversión de piruvato en lactato y el transporte de lactato fuera de la célula.²⁵ La hipoxia tumoral ha sido reconocida como un factor asociado a la resistencia a la radiación desde 1950. El mecanismo de reducción del efecto tóxico del oxígeno sobre la cadena de ADN es uno de los fenómenos radiobiológicos más importantes.²⁶

HIF-1 también transactiva la LDH, que transforma el piruvato en lactato.³ Los metabolitos derivados de la oxidación de la glucosa, como el lactato y el piruvato, juegan un papel importante en la generación del fenotipo radiorresistente debido a su capacidad para bloquear eficazmente las especies reactivas de oxígeno, esenciales para producir daño en el DNA por radiación.²⁵ La LDH se compone de tres subunidades monoméricas: LDHA, LDHB y LDHC. La LDHA se expresa en gran medida y facilita la quimiorresistencia en varios tipos de cáncer. El mecanismo de la quimiorresistencia inducida por LDHA se puede resumir de la siguiente manera: primero, promueve la biosíntesis y la glucólisis, asegurando el suministro de energía y la proliferación de células cancerosas. En segundo lugar, la LDHA está involucrada en la invasión del cáncer y el fenotipo de las células madre del cáncer a través del microambiente ácido mantenido por la producción de lactato.² En tercer lugar, la LDHA inhibe la apoptosis al proteger las células cancerosas del daño causado por las ROS y promover la expresión de proteínas antiapoptóticas.^{2,26} TKL1 es un protooncogén que ha sido vinculado con la resistencia terapéutica al estabilizar el HIF-1. Su sobreexpresión se correlaciona con el crecimiento tumoral, la inducción de la glucólisis, la producción de lactato y el consumo de glucosa, así como con la progresión tumoral. En el caso específico de cánceres de cabeza y cuello, se ha observado que *TKL1*, gen estrechamente relacionado al TKT, está vinculado con la carcinogénesis oral debido al aumento de la glucólisis aeróbica.²⁴

La sobreexpresión de la quinasa 2 activada por p21 (PAK2) se identifica con frecuencia en los cánceres de cabeza y cuello. La correlación de la expresión de PAK2 con la sobreexpresión de PKM2 dependiente de c-Myc hace que el eje PAK2-c-Myc- PKM2 sea un actor clave en la regulación de la proliferación celular, la glucólisis

aeróbica y la quimiorresistencia. Se considera que PAK2-c-Myc-PKM2 tiene un papel clave en la oncogénesis, pero también en la radiorresistencia de los cánceres de cabeza y cuello.^{5,24} Un estudio preclínico realizado en células y en animales de laboratorio analizó el papel de la PKM2 en las células cancerígenas, encontrando que puede estar asociada a la resistencia al cisplatino y a la tolerancia a la gemcitabina.⁵ Sin embargo, las asociaciones de PKM2 con otros fármacos anticancerosos y la radioterapia siguen sin estar claras.

El gen mutante TP53 está implicado en el curso adverso del cáncer. Se ha demostrado la correlación entre la pérdida de la función de p53 y el efecto Warburg en los carcinomas escamocelulares de cabeza y cuello.²⁷ Las células cancerosas que pierden su función son cada vez más propensas a utilizar la vía de la glucólisis, y los autores plantean la hipótesis de que los inhibidores de la glucólisis pueden ser agentes antirradiorresistencia al actuar sobre el efecto Warburg.^{27,28} Wilkie y colaboradores, en su estudio de investigación, analizaron las líneas celulares para examinar el papel de p53 en el metabolismo del carcinoma escamocelular de cabeza y cuello y encontraron que p53 es determinante en este proceso. Encontraron que la pérdida de la función de p53 conduce a una reducción de la capacidad respiratoria, así como a una mayor dependencia de la glucólisis. Esto hace que las células sean más sensibles a la radiación ionizante cuando se combina con la inhibición de la glucólisis. Los autores proponen que el estado de p53 podría usarse para estratificar a los pacientes para la terapia, combinando la radioterapia con inhibidores de vías metabólicas específicas.²⁷

Otros autores como Kang Hyunkoo y colegas, en su revisión, analizaron la resistencia terapéutica en células cancerosas al establecer líneas celulares resistentes a la radiación, es decir, exponer células cancerosas a dosis repetidas de radiación ionizante para seleccionar aquellas que sobreviven al tratamiento. Las células sobrevivientes, denominadas células resistentes a la radiación, se comparan con las células parentales no irradiadas en términos de su metabolismo, expresión génica y capacidad para resistir la radiación adicional.²⁹

A casi más de un siglo del descubrimiento de Otto Warburg todavía no está del todo claro cómo funciona el metabolismo de la célula cancerosa y existen controversias sobre su mecanismo. Sin embargo, se sabe que la glucólisis aeróbica es un factor clave para el desarrollo y la proliferación de estas células, las cuales tienen la capacidad de activar o desactivar el efecto Warburg permitiéndoles desarrollar diferentes mecanismos de supervivencia. El estudio y conocimiento de este efecto

también ha contribuido a desarrollar nuevos y mejores tratamientos mejorando en muchos casos el pronóstico de los pacientes. La resistencia a la radiación y la quimioterapia son factores decisivos que conducen a un aumento de la tasa de respuestas desfavorables. La identificación de biomarcadores de resistencia terapéutica, pero también de estrategias para superar este fenómeno, son puntos esenciales para personalizar el tratamiento, escalarlo o desescalarlo caso por caso con consecuencias tanto en el aumento del control local-regional como en la limitación de la toxicidad. Cien años después de su descubrimiento, el efecto Warburg vuelve a ocupar un lugar central como actor clave implicado en la radiobiología de los cánceres de cabeza y cuello.

Es importante que se continúen las investigaciones en este tema debido a que podría ser una pauta para poder ofrecerle a los pacientes opciones terapéuticas más innovadoras que mejoren la calidad de vida y el pronóstico a corto y largo plazo.

REFERENCIAS

1. Zam W, Ahmed I, Yousef H. The Warburg effect on cancer cells survival: the role of sugar starvation in cancer therapy. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol*. 2021; 16 (1): 30-38. doi: 10.2174/1574884715666200413121756.
2. Liu C, Jin Y, Fan Z. The mechanism of Warburg effect-induced chemoresistance in cancer. *Front Oncol*. 2021; 11: 698023. doi: 10.3389/fonc.2021.698023.
3. Icard P, Shulman S, Farhat D, Steyaert JM, Alifano M, Lincet H. How the Warburg effect supports aggressiveness and drug resistance of cancer cells? *Drug Resist Updat*. 2018; 38: 1-11. doi: 10.1016/j.drug.2018.03.001.
4. Nakazato K, Mogushi K, Kayamori K et al. Glucose metabolism changes during the development and progression of oral tongue squamous cell carcinomas. *Oncol Lett*. 2019; 18: 1372-1380. doi: 10.3892/ol.2019.10420.
5. Kurihara-Shimomura M, Sasahira T, Nakashima C, Kuniyasu H, Shimomura H, Kirita T. The multifarious functions of pyruvate kinase M2 in oral cancer cells. *Int J Mol Sci*. 2018; 19 (10): 2907. doi: 10.3390/ijms19102907.
6. Chu Y, Chang Y, Lu W et al. Regulation of autophagy by glycolysis in cancer. *Cancer Management and Research*. 2020; 12: 13259-13271.
7. Mertoglu C. Glucose metabolism and oncogenes in cancer. *Ann Med Res*. 2021; 28 (8): 1605-1610. doi: 10.5455/annalsmedres.2020.09.903.
8. Jacquet P, Stéphanou A. Searching for the metabolic signature of cancer: a review from Warburg's time to now. *Biomolecules*. 2022; 12: 1412. doi: 10.3390/biom12101412.
9. Pragallapati S, Manyam R. Glucose Transporter 1 in health and disease. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2019; 23: 443-449. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_22_18.
10. Russell S, Xu L, Kam Y et al. Proton export drives the Warburg Effect. *bioRxiv*. 2021. doi: 10.1101/2021.09.20.461019.
11. Spencer N, Stanton R. The Warburg effect, lactate, and nearly a century of trying to cure cancer. *Semin Nephrol*. 2019; 39: 380-393. doi: 10.1016/j.semnephrol.2019.04.007.

12. Bononi G, Masoni S, Di Bussolo V et al. Historical perspective of tumor glycolysis: a century with Otto Warburg. *Semin Cancer Biol.* 2022; 86: 325-333. Doi: 10.1016/j.semcancer.2022.07.003.
13. Pascale RM, Calvisi DF, Simile MM, Feo CF, Feo F. The Warburg effect 97 years after its discovery. *Cancers (Basel).* 2020; 12 (10): 2819. doi: 10.3390/cancers12102819.
14. Kato Y, Maeda T, Suzuki A, Baba Y. Cancer metabolism: new insights into classic characteristics. *Jpn Dent Sci Rev.* 2018; 54; 8-21. doi: 10.1016/j.jdsr.2017.08.003.
15. Kocianova E, Piatrikove V, Golias T. Revisiting the Warburg effect with focus on lactate. *Cancers (Basel).* 2022; 14 (24): 6028. doi: 10.3390/cancers14246028.
16. Menchikov LG, Shestov AA, Popov AV. Warburg effect revisited: embodiment of classical biochemistry and organic chemistry. Current State and Prospects. *Biochemistry (Mosc).* 2023; 88 (Suppl 1): S1-S20. doi: 10.1134/S0006297923140018.
17. Paul S, Ghosh S, Kumar S. Tumor glycolysis, an essential sweet tooth of tumor cells. *Semin Cancer Biol.* 2022; 86 (Pt 3): 1216-1230. doi: 10.1016/j.semcancer.2022.09.007.
18. Nava GM, Madrigal PLA. Metabolic profile of the Warburg effect as a tool for molecular prognosis and diagnosis of cancer. *Expert Rev Mol Diagn.* 2022; 22 (4): 439-447. doi: 10.1080/14737159.2022.2065196.
19. Unterlass JE, Curtin NJ. Warburg and Krebs and related effects in cancer. *Expert Rev Mol Med.* 2019; 21: e4. doi: 10.1017/erm.2019.4.
20. Ancey PB, Contat C, Meylan E. Glucose transporters in cancer - from tumor cells to the tumor microenvironment. *FEBS J.* 2018; 285 (16): 2926-2943. doi: 10.1111/febs.14577.
21. Botha H, Farah CS, Koo K et al. The role of glucose transporters in oral squamous cell carcinoma. *Biomolecules.* 2021; 11 (8): 1070. doi: 10.3390/biom11081070.
22. Nowak N, Kulma A, Gutowicz J. Up-regulation of key glycolysis proteins in cancer development. *Open Life Sci.* 2018; 13: 569-581. doi: 10.1515/biol-2018-0068.
23. Hsu MC, Hung WC. Pyruvate kinase M2 fuels multiple aspects of cancer cells: from cellular metabolism, transcriptional regulation to extracellular signaling. *Mol Cancer.* 2018; 17 (1): 35. doi: 10.1186/s12943-018-0791-3.
24. Mirestean CC, Iancu RI, Iancu DPT. New horizons in modulating the radio-sensitivity of head and neck cancer-100 years after Warburg' effect discovery. *Front Oncol.* 2022; 12: 908695. doi: 10.3389/fonc.2022.908695.
25. Vilaseca I, Fuster G, Avilés-Jurado FX. The impact of diabetes in head and neck cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020; 28: 107-111. doi: 10.1097/MOO.0000000000000606.
26. Wu H, Wang Y, Ying M, Jin C, Li J, Hu X. Lactate dehydrogenases amplify reactive oxygen species in cancer cells in response to oxidative stimuli. *Signal Transduct Target Ther.* 2021; 6 (1): 242. doi: 10.1038/s41392-021-00595-3.
27. Wilkie MD, Anaam EA, Lau AS et al. TP53 mutations in head and neck cancer cells determine the Warburg phenotypic switch creating metabolic vulnerabilities and therapeutic opportunities for stratified therapies. *Cancer Lett.* 2020; 478: 107-121. doi: 10.1016/j.canlet.2020.02.032.
28. Tanaka N, Zhao M, Tang L et al. Gain-of-function mutant p53 promotes the oncogenic potential of head and neck squamous cell carcinoma cells by targeting the transcription factors FOXO3a and FOXM1. *Oncogene.* 2018; 37 (10): 1279-1292. doi: 10.1038/s41388-017-0032-z.
29. Kang H, Kim B, Park J et al. The Warburg effect on radioresistance: survival beyond growth. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2023; 1878: 188988. doi: 10.1016/j.bbcan.2023.188988.

Conflicto de intereses: este manuscrito no cuenta con conflicto de intereses por parte de ninguno de los autores.
Aspectos éticos: esta investigación corresponde a una revisión de la literatura, por lo que no se involucran sujetos humanos ni se recopilaban datos personales. En consecuencia, no se requirió la aprobación de un comité de ética. Todas las fuentes utilizadas fueron debidamente citadas, siguiendo los principios de integridad académica.
Financiamiento: no requirió financiamiento.

Correspondencia:
Fabiola Salgado-Chavarría
E-mail: cmf_fabolasalgado@fo.odonto.unam.mx