

Factores de riesgo de cáncer bucal

Risk factors for oral cancer

Pedro Antonio Miguel Cruz,^I Aluett Niño Peña,^{II} Kelia Batista Marrero,^{II} Pedro Enrique Miguel-Soca^{II}

^I Clínica Estomatológica Manuel Angulo. Holguín, Cuba.

^{II} Departamento de Estomatología. Facultad de Ciencias Médicas "Mariana Grajales Coello". Universidad de Ciencias Médicas. Holguín, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el cáncer bucal, una enfermedad con elevada morbilidad y mortalidad, se asocia a factores de riesgo, cuya compleja interrelación está sometida a debate científico.

Objetivo: actualizar a los profesionales acerca de los factores de riesgo de cáncer bucal.

Métodos: la revisión bibliográfica se realizó en SciELO Regional con los descriptores "factores de riesgo" y "cáncer bucal"; se encontraron 31 referencias a texto completo. En Clinical Key con "cáncer de labio y cavidad bucal" se hallaron 1 746; con los descriptores en inglés "genes" y "oral cancer" se obtuvieron 9 822 resultados. En PubMed con el descriptor "oral cancer" se encontraron 1 207 artículos. En EBSCO con el descriptor "oral cancer" se encontraron a texto completo de los últimos 5 años, 839 artículos. Se recuperaron 200 artículos en inglés y español, principalmente desde 2010 hasta 2015 y se acotaron 62 artículos.

Resultados: en la carcinogénesis bucal se afectan los oncogenes y los genes supresores tumorales. Los factores de riesgo no genéticos son el hábito de fumar, consumo de bebidas alcohólicas, estados carenciales de nutrientes, factores ambientales como las radiaciones y los metales pesados y diferentes infecciones bacterianas, micóticas y virales. Estos factores se relacionan también con inmunodepresión, fricción mecánica por prótesis desajustadas y mala higiene bucal.

Conclusiones: se describen los principales factores de riesgo de cáncer bucal. Los genes de susceptibilidad al cáncer interactúan con factores de riesgo relacionados principalmente con estilos de vida y factores ambientales en una compleja red, cuya identificación y control en la atención primaria de salud es importante en la prevención del cáncer bucal por parte de los estomatólogos.

Palabras clave: cáncer bucal; factores de riesgo; oncogenes; genes supresores tumorales; tabaco; alcohol; prevención.

ABSTRACT

Introduction: oral cancer is a disease with high morbidity and mortality, associated with risk factors whose complex interplay is subject to scientific debate.

Objective: to upgrade to the professionals about the risk factors for oral cancer.

Methods: the literature review was conducted in *SciELO* Regional with the descriptors "risk factors" and "oral cancer", for which 31 full-text references were found. In *Clinical Key*, with the descriptor "cancer of the lip and oral cavity", we found 1746; English descriptors with "genes" and "oral cancer" retrieved 9822 results. *PubMed*, with the descriptor "oral cancer", retrieved 1207 items. *EBSCO*, with the descriptor "oral cancer", offered full texts of 5 recent years (839 articles). 200 articles in English and Spanish were retrieved, mainly from 2010-2015, and 62 papers were used.

Data analysis and integration: in the oral carcinogenesis, tumor suppressor genes and oncogenes are affected. The non-genetic risk factors are smoking, alcohol consumption, and nutrient deficiency states, environmental factors such as radiation and heavy metals and different bacterial, fungal and viral infections. These factors are also related to immunosuppression, mechanical friction by maladjusted dentures and poor oral hygiene.

Conclusions: the main risk factors for oral cancer are described. Susceptibility genes to cancer interact with risk factors mainly related to lifestyle and environmental factors in a complex network, whose identification and control in primary health care is important in the prevention of oral cancer by dentists.

Key words: oral cancer; risk factors; oncogenes; tumor suppressor genes; tobacco; alcohol; prevention.

INTRODUCCIÓN

El cáncer bucal representa el 2 % de todos los cánceres, casi el 30 % de los tumores de cabeza y cuello y el 90 % son carcinomas de células escamosas o epidermoides; el 10 % restante lo forman tumores de glándulas salivales, melanomas, sarcomas, carcinomas basales, linfomas, tumores odontógenos y lesiones metastásicas.^{1,2}

El carcinoma epidermoide presenta un crecimiento agresivo, invasión local y diseminación a los ganglios linfáticos cervicales.³ A pesar de los avances en el tratamiento, no se han mejorado las tasas de supervivencia debido a su recurrencia, la metástasis a distancia y al diagnóstico tardío.^{3,4}

El cáncer epidermoide afecta la mucosa bucal, encía, paladar duro y blando, lengua y piso de la boca.⁵ A diferencia de los tumores cutáneos, el cáncer de la cavidad bucal tiene peor pronóstico y más elevada mortalidad debido a la intensa vascularización de esta zona que favorece la diseminación de las células transformadas y a su escasa sintomatología.⁶

Las más altas tasas de incidencia de cáncer de la cavidad bucal se reportan en Pakistán, Brasil, India y Francia, en algunos casos asociados a la ingestión de brebajes.⁷ En Cuba, en el año 2013, la tasa cruda de cáncer de labio, cavidad bucal y faringe en ambos sexos fue de 6,5 por 100 000 habitantes, donde ocupó el quinto lugar dentro de las diez primeras localizaciones.⁸ Esas cifras se elevan con el envejecimiento.² En 2013 murieron 723 cubanos por este tipo de cáncer.⁸

A pesar de que el cáncer bucal se localiza en regiones asequibles a la exploración física, la mayoría de los pacientes se diagnostican en estadios avanzados cuando las posibilidades de curación son remotas, lo que dificulta el tratamiento y empeora el pronóstico de los pacientes.⁹ A esto contribuyen los pocos síntomas en sus etapas iniciales y al carácter inespecífico de las lesiones. Un conocimiento más profundo sobre los factores de riesgo de cáncer bucal en médicos y estomatólogos de la atención primaria, podría repercutir favorablemente sobre estos indicadores de salud.

El objetivo de esta revisión es actualizar a los profesionales acerca de los factores de riesgo de cáncer bucal.

MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica al inicio en las principales bases de datos de Internet del 20 de agosto al 2 de septiembre de 2015:

En *SciELO Regional* (<http://www.scielo.org/php/index.php?lang=es>) con los descriptores "factores de riesgo" y "cáncer bucal" se encontraron 31 referencias a texto completo.

En *Clinical Key* (<https://www.clinicalkey.es>) con "cáncer de labio y cavidad bucal" se encontraron 1 746 referencias de los últimos 5 años. Con los descriptores en inglés "genes" y "oral cancer" se obtuvieron 9 822 resultados.

En *PubMed* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) con el descriptor "oral cancer" se encontraron a texto completo gratis de los últimos 5 años, 1 207 artículos científicos, de los cuales 28 fueron ensayos clínicos y 136 revisiones bibliográficas.

En todas las bases de datos de *EBSCO* (*EBSCOhost Web-Bases de Datos Medicas en Texto Completo*: <http://search.ebscohost.com>) con el descriptor "oral cancer" se encontraron a texto completo de los últimos 5 años, 839 artículos arbitrados.

No se pusieron restricciones a los tipos de artículos revisados, aunque se priorizaron los artículos originales y las revisiones bibliográficas.

Se recuperaron 200 artículos a texto completo, arbitrados, escritos en inglés y español, principalmente desde 2010 hasta 2015 y a cada autor se le asignaron 50 artículos para su revisión crítica. Se acotaron 62 artículos.

ANÁLISIS E INTEGRACIÓN DE LA INFORMACIÓN

RIESGO

El cáncer es una enfermedad multifactorial causada por alteraciones en los genes mediante una amplia gama de mecanismos que involucran también factores no genéticos.¹⁰ Las alteraciones genéticas son específicas de cada tipo de tumor, aunque presentan características comunes. Las mutaciones somáticas están presentes exclusivamente en las células tumorales y las mutaciones germinales son mutaciones hereditarias que existen en todas las células del cuerpo. En el caso del cáncer bucal son escasas las mutaciones de la línea germinal.

Las mutaciones del ADN ocurren espontáneamente, en especial por oxidación de radicales libres, aunque la tasa se incrementa por efecto de otros factores de riesgo.¹¹ También son relevantes en la carcinogénesis algunos factores como las radiaciones, las infecciones, la dieta, la irritación crónica, la exposición excesiva a la luz solar y los estados de inmunodepresión, aunque sus dos factores de riesgo más importantes son el hábito de fumar y el consumo de alcohol.^{12,13}

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

FACTORES GENÉTICOS

El desarrollo del cáncer bucal es un proceso en múltiples etapas que implica la acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas en genes regulatorios clave.¹⁴ La carcinogénesis bucal comienza como hiperplasia epitelial, progresa a displasia y culmina en un fenotipo maligno, habitualmente precedido por cambios visibles en la mucosa bucal.¹⁵

Los genes implicados en la carcinogénesis son los oncogenes y los genes supresores tumorales. Los mecanismos genéticos básicos en el cáncer son la sobreexpresión de oncogenes y el silenciamiento de genes supresores tumorales. La compleja interacción entre los genes y los factores ambientales, dificulta el estudio preciso de estos factores, por lo que existen aspectos controversiales y polémicos que requieren aclaración en investigaciones posteriores.¹⁶

Los oncogenes son alelos hiperactivos o desregulados de genes promotores del crecimiento normal, que actúan como aceleradores de la proliferación celular y que muestran una activación anómala en el cáncer.¹⁷ Algunos oncogenes implicados en la carcinogénesis bucal son del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR1, c-erb 1), c-myc, int-2, hst-1, PRAD-I, mdm-2 y bel.¹⁸⁻²⁰

Los genes de supresión tumoral en condiciones normales son señales negativas de la proliferación celular, que actúan a través de la regulación del ciclo celular, la apoptosis, la adhesión celular y la reparación del ácido desoxirribonucleico o ADN y se encuentran habitualmente desactivados en los tumores malignos. Los seres humanos tienen dos

copias o alelos de casi todos los genes, con la excepción de los cromosomas X e Y, y son necesarios dos eventos para liberar a las células de los efectos reguladores de estos genes. El cáncer afecta a una línea celular específica después de que el otro alelo sufra una mutación de inactivación, que representa el segundo evento. Cuando se inactivan los genes de supresión tumoral, también pueden aparecer mutaciones somáticas en genes diana como los oncogenes, con la aparición del cáncer.

Los genes supresores tumorales p53, p16 y p21 están implicados en la carcinogénesis bucal y su alteración ocurre tempranamente en la transformación neoplásica, frecuentemente precedida por cambios histológicos identificables.¹⁹⁻²¹ La proteína p53 desempeña un papel trascendental en el mantenimiento de la estabilidad del genoma, progresión del ciclo celular, diferenciación celular, reparación del ADN y apoptosis, que puede ser inactivada por mutaciones puntuales, deleciones y unión con células y proteínas víricas. Este daño al material genético causa cambios en los niveles de expresión de p53 y su activación como factor de transcripción. El tipo natural de p53 acumulado se une al ADN y estimula la transcripción de varios genes que intervienen en los dos efectos principales de p53: la detención del ciclo celular y la apoptosis.²⁰

Los polimorfismos de un nucleótido son regiones genéticas con secuencias de ADN alteradas que no afectan la secuencia de aminoácidos, ni provocan efectos adversos en personas normales, pero que son marcadores de predisposición a enfermedades o pueden usarse para identificar pacientes genéticamente idénticos.¹¹ Los polimorfismos genéticos a algunos agentes metabolizantes de xenobióticos como citocromo P4501A1, glutatión S transferasa y glucosiltransferasa 1A7 incrementan el riesgo del tabaco sobre los cánceres bucales, aunque tienen influencia otros polimorfismos como del gen TGF- β 1 e IL-10.^{22,23}

La inestabilidad genética tiene un papel significativo de la etiología del cáncer bucal, especialmente en no fumadores ni bebedores y en adultos jóvenes, aunque se deben aclarar los mecanismos.⁷ Para ampliar sobre la genética molecular del cáncer se recomienda la revisión de *Miguel Soca* y otros.¹⁷

Las variaciones individuales en la susceptibilidad al carcinoma de células escamosas bucal se atribuyen a complejas interacciones entre factores genéticos y ambientales, aunque los mecanismos convergen en procesos inflamatorios.²⁴ La inflamación se relaciona con alteraciones de la expresión de oncogenes y genes supresores tumorales. Por ejemplo, la sobreexpresión de ciclooxigenasa 2 (COX-2) se observa especialmente en cánceres del tracto aerodigestivo superior como el cáncer bucal y se asocia a proliferación celular, inhibición de la apoptosis, invasión tumoral y angiogénesis. Los polimorfismos del gen COX-2 humano, localizado en cromosoma 1 (1q25.2-q25.3), afectan los niveles de expresión y actividad enzimática de COX-2 y están vinculados a la respuesta inflamatoria y a las variaciones individuales en la susceptibilidad a los cánceres bucales.²⁴

HÁBITO DE FUMAR

El consumo de tabaco constituye un importante factor de riesgo de enfermedades como la enfermedad periodontal y el cáncer bucal.²⁵⁻²⁷ Cada vez que se inhala humo de un cigarro, pequeñas cantidades de estos químicos van hacia la sangre a través de los pulmones, viajan por todas las partes del cuerpo y deterioran la salud del individuo y de quienes lo rodean.²⁸

El efecto dañino del tabaco sobre la mucosa bucal se debe a que contiene unas 300 sustancias cancerígenas que se convierten en metabolitos activos capaces de interactuar con el ADN por la acción de enzimas oxidativas entre los que se destacan la nicotina, el arsénico, el metanol, el amonio, el cadmio, el monóxido de carbono, el formaldehído, el butano y el cianuro de hidrógeno.²⁹ Otras sustancias cancerígenas como el níquel y cadmio, elementos radioactivos como carbono-14 y polonio-210, incluso residuos de pesticidas se han detectado en el humo del tabaco. Además de la acción de los carcinógenos, la exposición al calor mantenido por la combustión del tabaco puede agravar las lesiones de la mucosa bucal.²⁹

Según *Scully*¹¹ los carcinógenos como las nitrosaminas específicas del tabaco, los hidrocarburos, algunos metales y radicales libres, bloquean a las enzimas antioxidantes glutatión-S-transferasa, la glutatión reductasa, la superóxido dismutasa y la glutatión peroxidasa. Los fumadores exponen su aparato aerodigestivo superior a la acción de los carcinógenos del humo de tabaco, lo que provoca cambios en esa mucosa que persiste años, aun si el paciente deja de fumar. Por tanto, el hábito de fumar provoca cánceres, ya se utilice en forma de cigarrillos, cigarros, pipa o mascado o aspirado o por fumar invertido.³⁰

El riesgo de desarrollar un cáncer no solo varía en función de la dosis y de la duración del consumo (el riesgo aumenta de manera significativa después de 20 años de consumo), sino también de la calidad y la técnica de consumo.

CONSUMO DE ALCOHOL

Aunque el mecanismo por el cual el alcohol produce cáncer bucal no está bien determinado es, junto con el tabaco, su principal factor etiológico y, además, sus efectos perjudiciales se potencian cuando se consumen simultáneamente.³¹ Se han propuesto varios mecanismos oncogénicos del alcohol: actúa como factor químico irritativo local, provoca una disminución del índice inmunitario, facilita la absorción de otras sustancias cancerígenas por su efecto cáustico sobre la mucosa bucal y su oxidación a acetaldehído, un cancerígeno que interfiere con la síntesis y reparación del ADN.^{32,33} Cuando es alto el consumo de alcohol, el citocromo P450 2E1, también convierte el etanol en acetaldehído con producción de especies reactivas de oxígeno y después el acetaldehído se transforma en acetato por aldehído deshidrogenasas.³⁴

Según *Zygianni* y otros,³⁴ alrededor del 80 % de los pacientes alcohólicos fuman cigarrillos y la adicción a la nicotina es más severa en fumadores con dependencia alcohólica. El hábito de fumar incrementa la carga de acetaldehído que sigue al consumo de alcohol y las bebidas alcohólicas favorecen la activación de los procarcinógenos del tabaco, por lo que tienen efectos aditivos. Se estima un riesgo atribuible de cáncer bucal debido al tabaco y alcohol de más del 80 %; los grandes bebedores y fumadores tienen un riesgo 38 veces superior.³³

Un estudio de *Kocaelli* y otros³⁵ encontró mayores concentraciones de acetaldehído en la saliva de pacientes con cáncer bucal y en personas con una mala salud dental, lo que sugiere un posible nexo entre el incremento de la síntesis de este compuesto y este cáncer. Las células epiteliales producen acetaldehído a partir de etanol por acción de alcohol deshidrogenasa, aunque los mayores niveles derivan de la oxidación del etanol por la microflora bucal. La conversión enzimática del etanol producido por esta microflora puede contribuir a la acumulación de mayores cantidades del intermediario

cancerígeno acetaldehído. Por tanto, la mala higiene bucal favorece la fermentación bacteriana de los glúcidos y mayores concentraciones de etanol en la saliva, lo que incrementa el riesgo de cáncer bucal de las personas que consumen bebidas alcohólicas con regularidad.

FACTORES DIETÉTICOS

Las deficiencias nutricionales, sobre todo de vitaminas y minerales, favorecen la aparición del cáncer de la cavidad bucal. La condición nutricional más importante asociada al cáncer bucal es la anemia ferropénica.³² En el déficit de hierro se encuentra una atrofia de la mucosa, que asociada a otros factores de riesgo puede incrementar la actividad mitótica y disminuir la capacidad de reparación del epitelio. También la deficiencia nutricional de hierro se acompaña de deficiencias de micronutrientes que favorecen la carcinogénesis bucal.

Pacientes con déficit de vitamina A se consideran de alto riesgo de transformación maligna de la mucosa de cavidad bucal. El papel de la vitamina A es controlar la diferenciación celular y su deficiencia nutricional desencadena alteraciones celulares similares a las inducidas por carcinógenos químicos, aunque se requieren estudios concluyentes.³²

La vitamina E incrementa la inmunidad, controla los trastornos asociados a los radicales libres, mantiene la integridad de las membranas e inhibe el crecimiento de las células cancerosas, aunque se requieren más estudios.³⁶ Además de la vitamina A, la C y algunos elementos, como el cinc, cobre se han asociado con la carcinogénesis bucal en hombres y animales.^{32,37}

El consumo de frutas y vegetales reduce el riesgo de cánceres bucales.¹¹ Un solo estudio en Estados Unidos encontró una asociación inversa entre la ingesta de frutas y vegetales y la incidencia a los 5 años de cáncer de cabeza y cuello. En Italia se demostró que el consumo durante 8 años de abundantes vegetales, frutas, cereales, aceite de oliva, vino y baja ingesta de carne y productos lácteos, protege contra el cáncer bucal y faríngeo cuando se comparaba con quienes consumían menos componentes de esta dieta mediterránea. Esto sugiere que la deficiencia dietética de antioxidantes es un factor predisponente al cáncer bucal, aunque se requieren ensayos clínicos que exploren la efectividad del suplemento dietético en la reducción de este riesgo.^{11,38}

Los polifenoles dietéticos disminuyen la incidencia de carcinomas bucales y protegen contra este cáncer por inducción de la muerte celular e inhibición del crecimiento tumoral, la invasión y la metástasis, lo que pudiera explicar parte del efecto beneficioso del consumo de frutas y vegetales.³⁹ Otros estudios^{40,41} han encontrado una asociación entre los alimentos y nutrientes consumidos con el cáncer bucal, aunque los estudios no son concluyentes.

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

Sobre el papel de la alimentación en la carcinogénesis bucal se deben tener en cuenta: primero, el largo tiempo transcurrido en la aparición del cáncer dificulta la valoración

precisa de los patrones alimenticios que fluctúan con el tiempo y segundo, sobre la carcinogénesis influyen numerosos factores de riesgo que aceleran este proceso. Esto dificulta la identificación y control de estos factores, que pueden actuar como variables de confusión y pudiera explicar parte de las contradicciones encontradas en la literatura publicada.

FACTORES AMBIENTALES

Los factores ambientales como las radiaciones ionizantes de fuentes naturales o terapéuticas o accidentes nucleares contribuyen al riesgo de cáncer, aunque existen pocos datos sobre el cáncer bucal.¹¹ El cáncer de labio es más frecuente en personas de piel blanca expuestas a los rayos solares. En personas predispuestas, el sol puede provocar queilitis exfoliativa o queratosis solar en los labios, sobre todo, en el labio inferior. La mayoría de estos carcinomas se inician sobre queilitis crónicas y, dentro de ellas, la de mayor grado de malignización son las de origen actínico.⁴²

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

Los metales pesados como el cromo, el níquel y el arsénico son carcinógenos para los humanos.⁴³ El cromo y el níquel son contaminantes industriales y ambientales. El cromo es un potente inductor del crecimiento de tumores de la cavidad bucal en modelos animales y de células transformadas en cultivos celulares. El níquel puede inducir la transformación cancerosa en animales. Un estudio encontró asociación entre el contenido de metales pesados en el suelo y la mortalidad por cáncer bucal.⁴³ Las diferencias en las tasas de incidencia de cánceres bucales en diferentes regiones geográficas pudieran relacionarse con factores de carácter ambiental.⁴⁴

Sobre la importancia de los factores ambientales en el cáncer bucal se deben tener en cuenta las consideraciones referidas a los factores dietéticos.

INFECCIONES BACTERIANAS

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

Las bacterias participan en la carcinogénesis bucal mediante la inducción de inflamación crónica, por interferencia directa o indirecta con el ciclo celular eucariótico y las vías de señalización o por el metabolismo de sustancias potencialmente cancerígenas como acetaldehído que causa mutaciones, daño del ADN y proliferación secundaria del epitelio.⁴⁵ Las bacterias también secretan tóxicos celulares como actinomicina D que provoca cambios del cariotipo que llevan a la malignización. Ciertas infecciones bacterianas pueden evadir el sistema inmune o estimular la respuesta inmune que contribuyen a los cambios cancerígenos mediante los efectos mutagénicos y estimulantes de las citocinas liberadas por las células inflamatorias como especies reactivas de oxígeno, interleucina-8 (IL-8), ciclooxigenasa-2 (COX-2) y óxido nítrico.⁴⁵

Las toxinas bacterianas destruyen células o, a concentraciones reducidas, alteran los procesos celulares que controlan la proliferación, apoptosis y diferenciación.⁴⁵ Estas alteraciones se asocian con carcinogénesis y pueden estimular aberraciones celulares o inhibir los controles normales de las células.

La mayor acción del etanol promotora del tumor se produce a través del acetaldehído, un metabolito cancerígeno producido a partir del etanol por alcohol deshidrogenasas de la mucosa epitelial, pero los mayores niveles derivan de la oxidación microbiana del etanol por la flora bacteriana de la boca.⁴⁵ Por tanto, las personas que consumen alcohol tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer por acción sinérgica. Las bacterias gram positivas y las levaduras se asocian a una mayor síntesis de acetaldehído, lo que podría dar una explicación biológica a la acción sinérgica cancerígena del alcohol y el hábito de fumar sobre los tumores del tracto gastrointestinal superior. En los carcinomas bucales se aíslan grandes cantidades de *Streptococcus intermedius*, *Prevotella*, *Capnocytophaga* y *Candida albicans*.⁴⁵

En pacientes con cáncer bucal y tratamiento se han aislado de las lesiones bacterias como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* y los hongos *Candida albicans* y *Aspergillus fumigatus*.⁴⁶ También se ha implicado un parásito intracelular *Mycoplasma* en la carcinogénesis de la cavidad bucal debido probablemente a la capacidad de las células infestadas para evadir la apoptosis por inhibición de p53.⁴⁷

La mala higiene bucal es un factor de riesgo independiente de cáncer bucal.¹¹ Con frecuencia los pacientes con este tipo de cáncer, presentan problemas de salud bucal como la pérdida de dientes y periodontitis. El número de dientes perdidos se ha asociado con el cáncer bucal, pero las variables relacionadas con la salud bucal también se vinculan con el consumo de tabaco y alcohol, un factor de confusión difícil de controlar en los estudios epidemiológicos. Además, la enfermedad periodontal incrementa el riesgo de cáncer de cabeza y cuello y esta asociación se mantiene en sujetos que nunca han fumado o bebido. También es más probable que los pacientes con periodontitis presenten carcinomas bucales de células escamosas más indiferenciados.¹¹

Algunos microorganismos bucales pueden producir acetaldehído carcinogénico a partir del alcohol, lo que pudiera explicar el porqué la mala higiene bucal se asocia con el cáncer bucal en grandes bebedores y tomadores, en quienes las concentraciones salivares de acetaldehído se incrementan con la mala higiene. No se ha demostrado si la eliminación de estas bacterias reduce la incidencia de cáncer.¹¹

Candidiasis

Candida albicans es la levadura más frecuente de la cavidad bucal, aunque el número de *Candida albicans non-albicans* (CANA) está incrementado en pacientes inmunocomprometidos.¹¹ *Candida* sp. es más prevalente en lesiones de carcinomas que en la mucosa sana; las cepas CANA están aumentadas en pacientes con cáncer bucal. Las levaduras pueden invadir el epitelio de la boca y causar displasias según estudios en animales.⁴⁸ Las leucoplasias candidiásicas pueden convertirse en carcinomas.⁴⁹ Las nitrosaminas producidas por *Candida* sp. pueden activar protooncogenes específicos. Sin embargo, la transformación maligna también se asocia

con otros factores de riesgo como el tabaco y el alcohol, por lo que se produce un efecto sinérgico entre la candidiasis y estilos de vida en la carcinogénesis bucal. *Candida* sp. también convierte eficientemente el etanol en el carcinógeno acetaldehído, lo que se ha confirmado experimentalmente, aunque no existen estudios que demuestren que el control de la candidiasis disminuya la incidencia de cáncer bucal.^{11,50} Además de acetaldehído, algunas especies de estos hongos son capaces de transformar el nitrito y nitrato en nitrosaminas y otras sustancias para producir acetaldehído.⁵¹

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

INFECCIONES VIRALES

Los virus causan entre el 10 y el 15 % de los cánceres humanos.⁵² Su principal efecto sobre la inestabilidad genética incluye mutaciones, aberraciones y daño del ADN.

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

El VPH es un virus epiteliotropo con más de 100 genotipos, algunos de los cuales, como VPH-6 y VPH-11 típicamente se asocian con lesiones benignas como verrugas y papilomas, y por ello se denominan benignos, mientras otros como VPH-16 y VPH-18 se asocian con lesiones malignas, y reciben el nombre de genotipos malignos, oncogénicos o de alto riesgo.³² Estos virus tienen una gran afinidad por los queratocitos y se encuentran principalmente en el tracto genital, uretra, piel, laringe y mucosa traqueobronquial y bucal. La carcinogénesis viral involucra la integración del genoma del virus al genoma del hospedero, que constituye un evento necesario para el proceso de immortalización de los queratocitos.⁵³

El genoma circular de ADN de VPH tiene promotores duales que codifican dos grupos de proteínas virales: los genes precoces (E1, E2, E4, E5, E6, E7, E8) y los genes tardíos (L1, L2). Algunos genes iniciales son esenciales en el mantenimiento del ciclo replicativo viral, mientras que los genes tardíos codifican las principales proteínas de la cápside. E1 and E2 intervienen en la transcripción y replicación. Las propiedades transformantes de VPH se deben a E5, E6, y E7. Se conoce menos la proteína E4, pero algunos estudios la implican en la liberación de los viriones cuando se asocian a filamentos de queratina. La expresión de genes precoces de VPH como E7 dirige la entrada en el ciclo celular, lo que capacita al virus para amplificar su genoma utilizando la maquinaria replicativa del hospedero.⁵²

La evidencia de la infección por VPH, junto con una relación clonal entre el VPH y el tumor, como se ha mostrado por la integración viral en el genoma de las células huésped, sugiere un rol causal en la carcinogénesis, y no un invasor secundario. La

identificación de los genes transformantes del VPH como E6 y E7, antígenos de cápside de VPH, en el carcinoma bucal epidermoide refuerza el papel oncogénico para el VPH. Además, estudios serológicos han confirmado que VPH-16 es un factor de riesgo para este tumor, ya que se han encontrado anticuerpos frente a E6 y E7 (considerados como indicadores de tumores transformados por la invasión de VPH-16) en carcinomas orofaríngeos.³²

En el caso del carcinoma escamoso celular, el mecanismo de infección del VPH es iniciada y mantenida por las oncoproteínas E6 y E7 de alto riesgo, las cuales inducen desregulación de los mecanismos de control del ciclo celular, produciendo inestabilidad genómica.⁵⁴ Ambas proteínas promueven la degradación del producto de genes supresores de tumores, la E6 modifica el gen p53, mientras la E7 modifica el pRB, inhibiendo la actividad del factor de crecimiento tumoral TGF- β 2, los cuales participan en el punto de control de la fase G1 del ciclo celular. De esta forma las células son más propensas a dividirse y a producir mutaciones que causan malignidad.⁵⁴ El VPH también tiene un efecto sinérgico con sustancias químicas del humo de tabaco que contribuye a la carcinogénesis bucal por este virus.⁵⁵

El virus herpes simple también se ha asociado con la carcinogénesis.^{11,56} Los ácidos nucleicos de estos virus se han encontrado en el cáncer de labio, los niveles de anticuerpos al tipo 1 y 2 son más altos en pacientes con cáncer bucal y la seropositividad al virus herpes simple, junto al hábito de fumar, parece incrementar el riesgo de cáncer. Otro virus, Epstein-Barr, también está implicado en el cáncer bucal, aunque las pruebas son controversiales.⁵⁷

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

PREVENCIÓN

El papel del odontólogo es fundamental en la prevención y el diagnóstico precoz del cáncer bucal. La mayoría de los cánceres bucales se previenen con la eliminación de estilos de vida como el hábito de fumar y el consumo de alcohol.⁵⁸ El abandono del tabaco contribuye a una reducción del 35 % de 1 a 4 años y del 80 % a los 20 años, en que se alcanza el nivel de los no fumadores.¹¹ La protección contra la radiación solar podría reducir la incidencia de cáncer de labio. La vacunación de los jóvenes contra el virus de papiloma podría disminuir los cánceres orofaríngeos y bucales, así como el uso de condones.

Algunos autores recomiendan consumir antioxidantes como la vitamina E para la prevención del cáncer bucal, aunque los resultados no son concluyentes.³⁶

En Cuba se han aplicado estrategias de intervención educativa exitosas para la prevención del cáncer bucal en sectores de la población.⁵⁹ Para ampliar sobre el diagnóstico y la prevención del cáncer bucal y el Programa de Detección del Cáncer

Bucal en Cuba se recomienda la monografía del investigador cubano *Santana Garay*⁶⁰ y otros investigadores.⁶¹

LESIONES Y CONDICIONES PRECANCEROSAS

Casi la mitad de los carcinomas epidermoides se desarrollan sobre un epitelio dañado. Una lesión precancerosa es un tejido con alteraciones morfológicas y probabilidades mayores de aparición de cáncer que su homólogo normal. La clasificación clínica divide a las lesiones precancerosas en leucoplasia, eritroplasia, queilitis actínica y palatitis nicotínica y según la clasificación histológica en displasia epitelial y carcinoma *in situ*.

Por su parte, una condición precancerosa es un estado sistémico generalizado que predispone a un riesgo mayor de padecer cáncer como el liquen plano, la sífilis, el xeroderma pigmentoso, el lupus eritematoso discoide y los estados de inmunodepresión. *Goel* y otros⁶² en la India identificaron la leucoplasia como la lesión precancerosa más frecuente, asociada a otros factores de riesgo. La identificación de este tipo de lesiones y estados premalignos es importante para el diagnóstico precoz del cáncer.

CONCLUSIONES

Se describieron los principales factores de riesgo de cáncer bucal. Los genes de susceptibilidad al cáncer, oncogenes y supresores del tumor, interactúan con factores de riesgo relacionados principalmente con estilos de vida y factores ambientales en una compleja red, cuya identificación y control en la atención primaria de salud es importante en la prevención del cáncer bucal por parte de los estomatólogos.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Van der Waal I, de Bree R, Brakenhoff R, Coebergh JW. Early diagnosis in primary oral cancer: it is possible? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [revista en Internet]. 2011 [citado 20 agosto 2015]; 16(3):e300-5. Disponible en: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21441877>
2. Laplace Pérez BN, Legrá Matos SM, Fernández Laplace J, Quiñones Márquez D, Piña Suárez L, Castellanos Almestoy L. Enfermedades bucales en el adulto mayor. *CCM* [revista en la Internet]. 2013 [citado 24 agosto 2015]; 17(4):477-488. Disponible

en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812013000400008&lng=es

3. Tavassol F, Starke OF, Kokemüller H, Wegener G, Müller-Tavassol CCM, Gellrich NC, et al. Prognostic significance of heat shock protein 70 (HSP70) in patients with oral cancer. *Head Neck Oncol* [revista en Internet]. 2011 [citado 25 agosto 2015]; 3: 10. Disponible en: <http://www.headandneckoncology.org/content/3/1/10>

4. Suarez García R, Pérez Martínez CY, Fernández Rojas L, Pérez Pupo A. Caracterización de adultos mayores con cáncer de cabeza y cuello. *CCM* [revista en Internet]. 2013 [citado 20 agosto 2015]; 17(2): [aprox. 10 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812013000200002&lng=es

5. Escalona Veloz R. Diagnóstico histopatológico de cáncer bucal en el Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso". *MEDISAN* [Internet]. 2015 [citado 2016 Mar 22]; 19(2): 223-228. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015000200011&lng=es

6. Momares DB, Contreras CG, Martínez RB, Ávalos JN, Carmona RL. Sobrevida en carcinoma espinocelular de mucosa oral: Análisis de 161 pacientes. *Rev Chil Cir* [revista en Internet]. 2014 [citado 2016 Mar 31]; 66(6): 568-576. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262014000600010&lng=es

7. Genden EM, Ferlito A, Silver CE, Takes RP, Suárez C, Owen RP, et al. Contemporary management of cancer of the oral cavity. *Eur Arch Otorhinolaryngol* [revista en Internet]. 2010 [citado 28 agosto 2015]; 267: 1001-17. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2874025>

8. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2013 [base de datos en Internet]. [citado 20 agosto 2015]. Disponible en: <http://www.sld.cu/servicios/estadisticas>

9. Sousa FB, Silva MRF, Fernandes CP, Silva PGB, Alves AP. Oral cancer from a health promotion perspective: experience of a diagnosis network in Ceará. *Braz Oral Res* [revista en Internet]. 2014 [cited 2015 Sep 01]; 28(Spe): 1-8. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-83242014000200006&lng=en

10. Verdecia Jiménez AI, Álvarez Infantes E, Parra Lahens J. Mortalidad por cáncer bucal en pacientes de la provincia Holguín. *CCM* [revista en la Internet]. 2014 [citado 2015 Ago 24]; 18(1): 45-54. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812014000100007&lng=es

11. Scully C. Oral cancer aetiopathogenesis; past, present and future aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [revista en Internet]. 2011 [citado 5 Sept 2015]; 16(3): e306-11. Disponible en: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21441876>

12. García Heredia GL, Miranda Tarragó JD. Necesidades de aprendizaje relacionados con el cáncer bucal en un círculo de abuelos de Ciudad de La Habana. Rev Cubana Estomatol [revista en la Internet]. 2009 [citado 2015 Sep 03]; 46(4):90-101. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072009000400009&lng=es
13. Ribeiro IL, Medeiros JJ, Rodrigues LV, Valença AM, Lima Neto E de A. Factors associated with lip and oral cavity cancer. Rev Bras Epidemiol [revista en Internet]. 2015 [citado 20 agosto 2015]; 18(3):618-29. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/1980-5497201500030008>
14. Shridhar K, Walia GK, Aggarwal A, Gulati S, Geetha AV, Prabhakaran D, et al. DNA methylation markers for oral pre-cancer progression: A critical review. Oral Oncol [revista en Internet]. 2016 [citado 20 marzo 2016]; 53:1-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4788701>
15. Villa A, Gohel A. Oral potentially malignant disorders in a large dental population. J Appl Oral Sci [revista en Internet]. 2014 [cited 2015 Sep 01]; 22(6):473-476. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1678-77572014000600473&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/1678-775720140254>
16. Batista Marrero K, Niño Peña A, Borrego Chi Y. Factores de riesgo genéticos de cáncer bucal. CCM [revista en la Internet]. 2014 [citado 2015 Ago 24]; 18(4):740-743. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812014000400014&lng=es
17. Miguel Soca PE, Almaguer Herrera A, Ponce de León D, Sales Márquez H, Pérez Rodríguez H. El cáncer una enfermedad genética. CCM [revista en Internet]. 2007 [citado 22 agosto 2015]; 11(3). Disponible en: <http://www.cocmed.sld.cu/no113/n113rev1.htm>
18. Jurel SK, Gupta DS, Singh RD, Singh M, Srivastava S. Genes and oral cancer. Indian J Hum Genet [revista en Internet]. 2014 [citado 29 agosto 2015]; 20(1):4-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4065477>
19. Ardila Medina CM, Jiménez Gómez R, Álvarez Martínez E. Revisión sistemática de los efectos del hábito de fumar invertido sobre la mucosa oral. AMC [revista en la Internet]. 2013 [citado 2015 Sep 01]; 17(3):405-415. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552013000300015&lng
20. Batista Castro Z, Rodríguez Pérez I, Miranda Tarragó JD, Rengifo Calzado E, Rodríguez Obaya T, Fernández Jiménez ME. Relación histopatológica de la displasia epitelial con la oncoproteína p53 en la leucoplasia bucal. Rev Cubana Estomatol [revista en la Internet]. 2012 [citado 2015 Sep 02]; 49(1). Disponible en: http://scieloпрueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072012000100004&lng=es
21. Liu H, Liu XW, Dong G, Zhou J, Liu Y, Gao Y, et al. P16 Methylation as an Early Predictor for Cancer Development From Oral Epithelial Dysplasia: A Double-blind Multicentre Prospective Study. EBioMedicine [revista en Internet]. 2015 [citado 21

agosto 2015]; 2(5): 432-7. Disponible

en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4485905>

22. Hsu HJ, Yang YH, Shieh TY, Chen CH, Kao YH, Yang CF, et al. TGF- β 1 and IL-10 single nucleotide polymorphisms as risk factors for oral cancer in Taiwanese. Kaohsiung J Med Sci [revista en Internet]. 2015 [citado 20 marzo 2016]; 31(3): 123-9. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1607551X14002563>

23. Yu KT, Ge C, Xu XF, Zou JC, Zou X, Zhen S. CYP1A1 polymorphism interactions with smoking status in oral cancer risk: evidence from epidemiological studies. Tumour Biol [revista en Internet]. 2014 [citado 25 agosto 2015]; 35 (11): 11183-91. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s13277-014-2422-y/fulltext.html>

24. Li D, Hao SH, Sun Y, Hu CM, Ma ZH, Wang ZM, et al. Functional Polymorphisms in COX-2 Gene Are Correlated with the Risk of Oral Cancer. Biomed Res Int [revista en Internet]. 2015 [citado 20 agosto 2015]; 2015: 580652. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4419230>

25. Saito A, Nishina M, Murai K, Mizuno A, Ueshima F, Makiishi T, et al. Health professional's perceptions of and potential barriers to smoking cessation care: a survey study at a dental school hospital in Japan. Saito et al. BMC Research Notes [revista en Internet]. 2010 [citado 20 agosto 2015]; 3: 329. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/3/329>

26. Kadashetti V, Chaudhary M, Patil S, Gawande M, Shivakumar KM, Patil S, et al. Analysis of various risk factors affecting potentially malignant disorders and oral cancer patients of Central India. J Can Res Ther [revista en Internet]. 2015 [cited 2015 Sep 3]; 11: 280-6. Disponible en: <http://www.cancerjournal.net/text.asp?2015/11/2/280/151417>

27. Singh M, Sircar K, Tandon A, Chowdhry A, Popli DB. The role of tobacco as an etiological agent for oral cancer: Cytomorphometrical analysis of the buccal mucosa in tobacco users. Dent Res J (Isfahan) [revista en Internet]. 2014 [citado 20 agosto 2015]; 11(6): 649-55. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4275633>

28. Rodríguez Ricardo E, Santana Fernández KA, Fong González Y, Rey Ferrales Y, Jacas Gómez MJ, Quevedo Peillón K. Evaluación del programa de detección precoz del cáncer bucal. AMC [revista en la Internet]. 2014 [citado 2015 Ago 30]; 18(6): 642-655. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552014000600007&lng=e

29. Vargas-Ferreira F, Nedel F, Etges A, Gomes AP, Furuse C, Chaves Tarquinio SB. Etiologic factors associated with oral squamous cell carcinoma in non-smokers and non-alcoholic drinkers: a brief approach. Braz Dent J [revista en Internet]. 2012 [cited 2015 Sep 01]; 23(5): 586-590. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-64402012000500020&lng=en

30. Mateo-Sidrón Antón MC, Somacarrera Pérez ML. Cáncer oral: genética, prevención, diagnóstico y tratamiento. revisión de la literatura. Av Odontostomatol [revista en la

Internet]. 2015 [citado 2016 Mar 31]; 31(4):247-259. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852015000400002&lng=es

31. Li Y, Yang H, Cao J. Association between Alcohol Consumption and Cancers in the Chinese Population-A Systematic Review and MetaAnalysis. PLoS ONE [revista en Internet]. 2011 [citado 20 agosto 2015]; 6(4):e18776. doi: 10.1371/journal.pone.0018776. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0018776>

32. García Kass AI, Domínguez Gordillo AA, García Núñez JA, Cancela Rivas G, Torres Salcines J, Esparza Gómez GC. Revisión y puesta al día en cáncer de lengua. Av Odontostomatol [revista en la Internet]. 2013 [citado 2015 Ago 30]; 29(5):255-269. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852013000500005&lng=es

33. Batista Marrero K, Niño Peña A, Martínez Cañete M. Rol de los factores ambientales en la aparición del cáncer bucal. CCM [revista en la Internet]. 2014 [citado 2015 Ago 24]; 18(3):516-521. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812014000300014&lng=es

34. Zygiogianni AG, Kyrgias G, Karakitsos P, Psyrris A, Kouvaris J, Kelekis N, et al. Oral squamous cell cancer: early detection and the role of alcohol and smoking. Head Neck Oncol [revista en Internet]. 2011 [citado 20 agosto 2015]; 3:2. Disponible en: <http://www.headandneckoncology.org/content/3/1/2>

35. Kocaelli H, Apaydin A, Aydil B, Ayhan M, Karadeniz A, Ozel S, et al. Evaluation of potential salivary acetaldehyde production from ethanol in oral cancer patients and healthy subjects. Hippokratia [revista en Internet]. 2014 [citado 22 agosto 2015]; 18(3):269-74. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4309150>

36. Iqbal MA, Khan M, Kumar P, Kumar A, Ajai K. Role of vitamin E in prevention of oral cancer: -a review. J Clin Diagn Res [revista en Internet]. 2014 [citado 20 agosto 2015]; 8(10):ZE05-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4253290>

37. Shetty SR, Babu S, Kumari S, Shetty P, Hegde S, Karikal A. Status of trace elements in saliva of oral precancer and oral cancer patients. J Can Res Ther [revista en Internet]. 2015 [citado 20 agosto 2015]; 11(1):146-149. Disponible en: <http://www.cancerjournal.net/text.asp?2015/11/1/146/137973>

38. Filomeno M, Bosetti C, Garavello W, Levi F, Galeone C, Negri E, et al. The role of a Mediterranean diet on the risk of oral and pharyngeal cancer. Br J Cancer [revista en Internet]. 2014 [citado 23 agosto 2015]; 111(5):981-986. Disponible en: <http://www.nature.com/bjc/journal/v111/n5/full/bjc2014329a.html>

39. Ding Y, Yao H, Yao Y, Fai LY, Zhang Z. Protection of dietary polyphenols against oral cancer. Nutrients [revista en Internet]. 2013 [citado 24 agosto 2015]; 5(6):2173-91. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3725499>

40. Secchi DG, Aballay LR, Galíndez MF, Piccini D, Lanfranchi H, Brunotto M. Red meat, micronutrients and oral squamous cell carcinoma of argentine adult patients. *Nutr Hosp* [revista en Internet]. 2015 [citado 24 agosto 2015]; 32(3): 1214-1221. Disponible en: www.aulamedica.es/gdcr/index.php/nh/article/download/9277/pdf_8342
41. Galeone C, Edefonti V, Parpinel M, Leoncini E, Matsuo K, Talamini R, et al. Folate intake and the risk of oral cavity and pharyngeal cancer: a pooled analysis within the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Int J Cancer* [revista en Internet]. 2015 [citado 26 agosto 2015]; 136(4): 904-14. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.29044/full>
42. Gheno JN, Martins MA, Munerato MC, Hugo FN, Sant'ana Filho M, Weissheimer C, et al . Oral mucosal lesions and their association with sociodemographic, behavioral, and health status factors. *Braz Oral Res.* [revista en Internet]. 2015 [cited 2015 Sep 04]; 29(1): 4-4. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-83242015000100289&lng=en
43. Chiang CT, Lian IB, Su CC, Tsai KY, Lin YP, Chang TK. Spatiotemporal trends in oral cancer mortality and potential risks associated with heavy metal content in Taiwan soil. *Int J Environ Res Public Health* [revista en Internet]. 2010 [citado 20 agosto 2015]; 7(11): 3916-28. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2996216>
44. Kingsley K, O'Malley S, Ditmyer M, Chino M. Analysis of oral cancer epidemiology in the US reveals state-specific trends: implications for oral cancer prevention. *BMC Public Health* [revista en Internet]. 2008 [citado 25 agosto 2015]; 8. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/8/87/prepub>
45. Khajuria N, Metgud R. Role of bacteria in oral carcinogenesis. *Indian J Dent* [revista en Internet]. 2015 [citado 28 agosto 2015]; 6(1): 37-43. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4357077>
46. Panghal M, Kaushal V, Kadayam S, Yadav JP. Incidence and risk factors for infection in oral cancer patients undergoing different treatments protocols. *BMC Oral Health* [revista en Internet]. 2012 [citado 26 agosto 2015]; 12:22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3499184>
47. Patil S, Rao RS, Raj AT. Role of *Mycoplasma* in the Initiation and Progression of Oral Cancer. *J Int Oral Health* [revista en Internet]. 2015 [citado 28 agosto 2015]; 7(7): i-ii. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4513787/?report=reader>
48. Dwivedi PP, Mallya S, Dongari-Bagtzoglou A. A novel immunocompetent murine model for *Candida albicans*-promoted oral epithelial displasia. *Med Mycol* [revista en Internet]. 2009 [citado 24 agosto 2015]; 47(2): 157-67. Disponible en: <http://mmy.oxfordjournals.org/content/47/2/157.long>
49. Alnuaimi AD, Wiesenfeld D, O'Brien-Simpson NM, Reynolds EC, McCullough MJ. Oral *Candida* colonization in oral cancer patients and its relationship with traditional risk factors of oral cancer: a matched case-control study. *Oral Oncol* [revista en

Internet]. 2015 [citado 21 agosto 2015];51(2):139-45. Disponible en: <http://www.oraloncology.com/article/S1368-8375%2814%2900347-9/abstract>

50. Bakri MM, Rich AM, Cannon RD, Holmes AR. *In vitro* expression of *Candida albicans* alcohol dehydrogenase genes involved in acetaldehyde metabolism. Mol Oral Microbiol [revista en Internet]. 2015 [citado 22 agosto 2015];30(1):27-38. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/omi.12064/full>

51. Gall F, Colella G, Di Onofrio V, Rossiello R, Angelillo IF, Liguori G. *Candida spp.* in oral cancer and oral precancerous lesions. New Microbiol [revista en Internet]. 2013 [citado 20 agosto 2015];36(3):283-8. Disponible en: www.newmicrobiologica.org/PUB/allegati_pdf/2013/3/283.pdf

52. García Niebla LM, Ricardo Zaldívar TD, Friman Suárez O. Virus, genes y cáncer. CCM [revista en la Internet]. 2015 [citado 2015 Ago 31];19(2):308-311. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812015000200012&lng=es

53. Gupta S, Gupta S. Role of human papillomavirus in oral squamous cell carcinoma and oral potentially malignant disorders: A review of the literature. Indian J Dent [revista en Internet]. 2015 [citado 20 agosto 2015];6(2):91-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4455162>

54. Martínez Martínez A, Baldiris Ávila R, Díaz Caballero A. Infección por papiloma virus humano y carcinoma escamocelular bucal: diversas técnicas moleculares para detectar su presencia. Av Odontostomatol [revista en la Internet]. 2014 [citado 2015 Ago 30];30(2):69-78. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852014000200003&lng=es

55. Dhanapal R, Ranganathan K, Kondaiah P, Devi RU, Joshua E, Saraswathi TR. High-risk human papilloma virus in archival tissues of oral pathosis and normal oral mucosa. Contemp Clin Dent [revista en Internet]. 2015 [citado 20 agosto 2015];6(2):148-52. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4456733>

56. Turunen A, Hukkanen V, Nygårdas M, Kulmala J, Syrjänen S. The combined effects of irradiation and herpes simplex virus type 1 infection on an immortal gingival cell line. Virol J [revista en Internet]. 2014 [citado 20 agosto 2015];11:125. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4105526>

57. Polz-Gruszka D, Stec A, Dworzański J, Polz-Dacewicz M. EBV, HSV, CMV and HPV in laryngeal and oropharyngeal carcinoma in Polish patients. Anticancer Res [revista en Internet]. 2015 [citado 20 agosto 2015];35(3):1657-61. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25750324>

58. Mangalath U, Aslam SA, Abdul Khadar AH, Francis PG, Mikacha MS, Kalathingal JH. Recent trends in prevention of oral cancer. J Int Soc Prev Community Dent [revista en Internet]. 2014 [citado 28 agosto 2015];4(Suppl 3):S131-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4304049>

59. Mendoza Fernández M, Ordaz González AM, Abreu Noroña AC, Romero Pérez O, García Mena M. Intervención educativa para la prevención del cáncer bucal en adultos mayores. Rev Ciencias Médicas [revista en la Internet]. 2013 [citado 2015 Ago 30]; 17(4):24-32. Disponible

en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942013000400004&lng=es

60. Santana Garay JC. Prevención y diagnóstico del cáncer bucal. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2002.

61. Miranda Tarragó JD, Fernández Ramírez L, García Heredia GL, Rodríguez Pérez I, Trujillo Miranda E. Pacientes remitidos por el Programa de Detección de Cáncer Bucal. Facultad de Estomatología de La Habana. 1999-2006. Rev Cubana Estomatol [revista en Internet]. 2010 [citado 28 agosto 2015]; 47(4): [aprox. 10 p]. Disponible

en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75072010000400001&script=sci_arttext

62. Goel A, Goel P, Mishra S, Saha R, Torwane NA. Risk Factor Analysis for Oral Precancer among Slum Dwellers in Delhi, India. Ann Med Health Sci Res [revista en Internet]. 2014 [citado 22 marzo 2016]; 4(Suppl 3): S218-S222. Disponible

en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4212380/?report=reader>

Recibido: 8 de septiembre de 2015.

Aprobado: 4 de abril de 2016.

Pedro Enrique Miguel Soca . Universidad de Ciencias Médicas. Avenida Vladimir I. Lenin No. 4 e/ Aguilera y Agramonte, CP 80100. Holguín, Cuba. Correo electrónico: socahlg@infomed.sld.cu