



UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ

**DIAGNÓSTICO TEMPRANO DEL CARCINOMA DE CÉLULAS  
ESCAMOSAS EN CAVIDAD BUCAL. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

**Autor(es):**

Br. Pedro Linares

C.I: 28.033.352

Br. Valeria Peña

C.I: 27.209.137

**Tutora Académica:**

Od. Arehana Herrera

C.I: 21.485.039

Urb. Yuma II, calle N° 3. Municipio San Diego  
Teléfono: (0241) 8714240 (master) – Fax: (0241) 8712394



**REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA**



**DIAGNÓSTICO TEMPRANO DEL CARCINOMA DE CÉLULAS  
ESCAMOSAS EN CAVIDAD BUCAL. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.**

Trabajo de Grado presentado como requisito parcial para optar al título de  
ODONTÓLOGO

**Autor(es):**

Br. Pedro Linares  
C.I: 28.033.352  
Br. Valeria Peña  
C.I: 27.209.137

**Tutora Académica:**

Od. Arehana Herrera  
C.I: 21.485.039

San Diego, mayo 2022



**REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA**



**DIAGNÓSTICO TEMPRANO DEL CARCINOMA DE CÉLULAS  
ESCAMOSAS EN CAVIDAD BUCAL. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

**ESTUDIANTE**

Cédula de Identidad N°

Nombres y apellidos

V- 28.033.352

Br. Pedro Linares

V- 27.209.137

Br. Valeria Peña

**TUTOR(A)**

Tutor Propuesto: Od. Arehana Herrera

Firma:

Cédula de Identidad N°V- 21.485.039

**COORDINACIÓN DE PASANTÍA Y TRABAJO DE GRADO**

Firma

Sello

Fecha



**REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA**



**CONSTANCIA DE ACEPTACIÓN DEL TUTOR**

Mediante la presente hago constar que he leído el Trabajo de Grado, elaborado por los ciudadanos **Linares, Pedro y Peña, Valeria**; titulares de la cédula de identidad N° **V-28.033.352** y **V-27.209.137**, para optar al grado académico de Odontólogo, cuyo título es **DIAGNÓSTICO TEMPRANO DEL CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS EN CAVIDAD BUCAL. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**, adscrito a la línea de investigación: **Odontología Clínica y Correctiva**, y declaro que acepto la tutoría del mencionado Proyecto y de Trabajo de Grado durante su etapa de desarrollo hasta su presentación y evaluación por el jurado evaluador que se designe; según las condiciones del Reglamento de Estudios de la Universidad José Antonio Páez.

En San Diego, a los 21 días del mes de febrero del año dos mil veintidós.

(Firma autógrafa del tutor)  
Od. Arehana Herrera  
C.I: V- 21.485.039



**REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA**



**CONSTANCIA DE APROBACIÓN PARA LA PRESENTACIÓN PÚBLICA  
DEL TRABAJO DE GRADO**

Quien suscribe **Od. Arehana Herrera**, portador de la cédula de identidad N° **V-21.485.039**, en mi carácter de tutora del trabajo de grado presentado por los ciudadanos **Pedro Linares y Valeria Peña**, portadores de la cédula de identidad N°**V-28.033.352** y **V-27.209.137**, titulado **DIAGNÓSTICO TEMPRANO DEL CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS EN CAVIDAD BUCAL. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**, presentado como requisito parcial para optar al título de **Odontólogo**, considero que dicho trabajo reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la presentación pública y evaluación por parte del jurado examinador que se designe.

En San Diego, a los 30 días del mes de mayo del año dos mil veintidós.

(Firma autógrafa del tutor)  
Od. Arehana Herrera  
C.I: V- 21.485.039



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA



ACTA DE APROBACIÓN DEL TRABAJO DE GRADO

El jurado designado por la Facultad de Ciencias de la Salud, para la evaluación del trabajo de grado titulado "DIAGNÓSTICO TEMPRANO DEL CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS EN CAVIDAD BUCAL. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA", realizado por los ciudadanos Linares, Pedro y Peña, Valeria; titulares de la cédula de identidad V-28.033.352 y V-27.209.137. Cursantes de la carrera ODONTOLOGÍA, hace constar después de analizar su contenido y oída la exposición oral, considera que reúne los méritos suficientes para su aprobación.

Jurado  
Nombre: Dionelys Barazarte  
C.I.: 19.323.963

Jurado  
Nombre: Milvida Castrillo  
C.I.: 4.874.627

Tutor Académico:  
Nombre: Arehana Herrera  
C.I.: V-21.485.039

Fecha: 01-06-2022



## DEDICATORIA

Dios primeramente por permitirme cumplir mi gran sueño y por colocar las herramientas exactas para lograrlo.

A mis padres Lorena y Jacobo, mi ejemplo a seguir, mi pilar fundamental en este recorrido, gracias por permitir que este sueño sea posible y por siempre creer en mí no tengo como agradecerles a ambos, este logro no fuese sido posible sin su ayuda y por eso también les pertenece.

A mi familia, mis abuelos More, Pedro y mis tías Lorelys y Lorelbis, mi gran apoyo en mis toma de decisiones, por guiarme y ayudarme cuando muchísimas veces los necesite.

A mi mejor amigo y mi segundo papá Lisandro una gran persona, gracias por acompañarme en este recorrido, muchísimas gracias.

A mi mejor amigo y colega Roger Manuel quien sin nada a cambio me brindo su amistad y me brindo su conocimiento alegrías tristezas y mucho más, gracias por ser parte de este logro que celebramos juntos.

A mi compañera Valeria Peña que desde el inicio estamos juntos sumando experiencias, Gracias por permitirme formar parte de ti y juntos formar este gran equipo, auguro un futuro de éxitos para ti, LO LOGRAMOS!!!

A mis profesores mentores el cual me brindaron siempre sus conocimientos por colocar su confianza en mí y nunca dudar de mi potencial.

Esto es gracias a Todos ustedes, sin ustedes no fuese sido posible cumplirlo.

Eternamente agradecido

*Pedro Linares*

## **DEDICATORIA**

Primeramente, le quiero dar gracias a Dios por guiarme e iluminarme los pasos durante mi carrera y siempre estar conmigo en todo momento.

Gracias a mi virgencita Divina Pastora por nunca desampararme cuando más la necesitaba y permitirme superar cada prueba y obstáculo que se me presentaba.

A mi abuela Onelia, gracias por sus consejos y ser tan incondicional conmigo, siempre estuvo presente para apoyarme y dándome aliento cuando ya no podía, ahora desde el cielo me cuida y me bendice, le dedicó especialmente a ella este logro.

A mis padres Margret y Wilmer gracias por enseñarme siempre el buen camino, gracias por darme una educación y valores que me hacen ser la persona que soy hoy en día, gracias por aceptar conmigo este camino que, aunque no fue fácil, lo logramos.

A mi hermano Wilmer, por apoyarme desde la distancia junto a mis papas.

A mi tía Margareth gracias por ser una segunda madre para mí y apoyarme siempre en este largo camino.

A mi abuela Carmen, mi abuelo Rafael gracias por siempre confiar en que, si podía, a mi abuelo Rodrigo que desde el cielo me cuida y me bendice mi camino.

Gracias a mis profesores por enseñarme tanto y sacar siempre lo mejor de mí, y repetirme siempre que con perseverancia podemos lograrlo.

Gracias a mis amigos, por brindarme su amistad en este difícil camino, ser una segunda familia para mí y estar conmigo en todo momento.

Gracias a todos por ayudarme en mi preparación como Odontólogo, sin la ayuda de ustedes no lo fuese logrado.

***Valeria Peña***

## **RECONOCIMIENTO**

A Dios,  
Nuestros padres y familiares,  
Profesores, tutores y la Universidad José Antonio Páez.

*Pedro Linares*  
*Valeria Peña*

## ÍNDICE GENERAL

	CONTENIDO	pp.
<b>Páginas Preliminares</b>		II
Resumen Informativo		X
Abstract		Xi
Introducción		1
<b>CAPÍTULO I EL PROBLEMA</b>		
Planteamiento del problema		3
Formulación del problema		7
Objetivos de la investigación		7
Objetivo general		7
Objetivos específicos		7
Justificación de la investigación		7
Alcance y limitaciones de la investigación		8
<b>CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO</b>		
Antecedentes de la investigación		9
Bases teóricas		11
Bases Legales		14
Definición de términos básicos		14
<b>CAPÍTULO III MARCO METODOLÓGICO</b>		
Tipo de investigación		16
Nivel de profundidad de la investigación		16
Diseño de investigación		17
Procedimiento metodológico		17
Método de búsqueda de información		18
Técnicas de Análisis de Resultados		18
		18
<b>CAPÍTULO IV RESULTADOS</b>		
Factores de riesgo en el desarrollo del carcinoma de células escamosas en cavidad bucal.		22
Cambios morfológicos en el carcinoma de células escamosas en cavidad bucal en los estadios I y II.		24
Capacidad diagnóstica de las interleucinas IL-6, IL-8, miR-31 miR-125, miR-200a en saliva.		26

<b>CAPÍTULO V CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	
Conclusiones	34
Recomendaciones	35
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	36



**REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA**



**DIAGNÓSTICO TEMPRANO DEL CARCINOMA DE CÉLULAS  
ESCAMOSAS EN CAVIDAD BUCAL. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

**Autor (es):**

Br. Pedro Linares

C.I: 28.033.352

Br. Valeria Peña

C.I: 27.209.137

**Tutora:** Od. Arehana Herrera

**Línea de investigación:** Odontología Clínica y Correctiva

**Fecha:** mayo, 2022

**RESUMEN INFORMATIVO**

El carcinoma oral de células escamosas es una neoplasia maligna generalizada con alta mortalidad. En particular, un retraso en su diagnóstico disminuye drásticamente la tasa de supervivencia del paciente. Considerando esta premisa, este trabajo de investigación tuvo como objetivo general: analizar el carcinoma de las células escamosas en cavidad bucal a través de una revisión bibliográfica; esto para llenar un vacío epistemológico, con respecto a la incorporación de nuevos métodos de diagnóstico, entre los que destacan los biomarcadores de la saliva, ya que la misma ha sido reconocida, como un fluido que posee la capacidad de diagnosticar patologías. La metodología se basó en una investigación de tipo documental, con un nivel de profundidad descriptivo, bajo un diseño de revisiones críticas del estado del conocimiento, donde los criterios de inclusión y exclusión fueron claves para ubicar aquellas investigaciones que realmente, aportan validez y confiabilidad. Como resultado se obtuvo que las interleucinas IL-6, IL-8, miR-31 miR-125, miR-200a en saliva han demostrado ser una excelente herramienta para el diagnóstico temprano del cáncer oral, los biomarcadores de miARN ayudan en el pronóstico, el tratamiento y manejo efectivo de la enfermedad; los mismos pueden administrar modalidades de tratamiento oportunas y específicas, con la esperanza de un mejor pronóstico y recuperación para los pacientes.

**Descriptor:** factores de riesgo, detección temprana, carcinoma oral, células escamosas, interleucinas.



BOLIVARIAN REPUBLIC OF VENEZUELA  
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ  
FACULTY OF HEALTH SCIENCES  
SCHOOL OF DENTISTRY



## EARLY DIAGNOSIS OF SQUAMOUS CELL CARCINOMA IN THE ORAL CAVITY

Authors

Br. Pedro Linares C.I: 28.033.352

Br. Valeria Peña C.I: 27.209.137

**Tutor:** Od. Arehana Herrera

**Research line:** Clinical and Corrective Dentistry

**Date:** may, 2022

### ABSTRACT

Oral squamous cell carcinoma is a generalized malignant neoplasm with high mortality. In particular, a delay in its diagnosis drastically decreases the patient's survival rate. Considering this premise, this research work had as a general objective: to analyze squamous cell carcinoma in the oral cavity through a bibliographic review; this to fill an epistemological void, with respect to the incorporation of new diagnostic methods, among which the output biomarkers stand out, since it has been recognized as a fluid that has the ability to diagnose pathologies. The methodology was based on a documentary-type investigation, with a descriptive level of depth, under a design of critical reviews of the state of knowledge, where the inclusion and exclusion criteria were key to locating those investigations that really provide validity and reliability. As a result, it was obtained that the interleukins IL-6, IL-8, miR-31, miR-125, miR-200a in saliva have proven to be an excellent tool for the early diagnosis of oral cancer, miRNA biomarkers help in the prognosis, effective treatment and management of the disease; they can administer timely and specific treatment modalities, with the hope of a better prognosis and recovery for patients.

Descriptors: risk factors, early detection, oral carcinoma, squamous cells, interleukins.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer bucal posee una alta incidencia y mortalidad a nivel global. A pesar de los avances en el diagnóstico y el pronóstico de esta enfermedad, aún se mantiene una baja tasa de supervivencia de 5 años, lo cual hace necesario el estudio de métodos diagnósticos que sean capaces de detectar la enfermedad en estadios tempranos. El carcinoma oral de células escamosas (OSCC) es una neoplasia maligna generalizada con alta incidencia de mortalidad. En particular, un retraso en su diagnóstico disminuye drásticamente la tasa de supervivencia, es el cáncer más comúnmente diagnosticado en pacientes masculinos, se desarrolla en la cavidad oral y la orofaringe y puede ocurrir debido a muchos factores etiológicos, pero el tabaquismo y el alcohol siguen siendo los factores de riesgo más comunes.

En la actualidad, uno de los aspectos primordiales en el área oncológica es encontrar nuevos métodos para una detección temprana del cáncer, como principal aproximación para su prevención, a través de técnicas no invasivas, donde destaca la búsqueda de biomarcadores en biopsias líquidas. En este sentido, el desarrollo de los mismos se obtienen a partir de plasma y saliva, cuya cuantificación permite detectar a tiempo el desarrollo y grado de evolución del tumor. Dicho esto, se hace perentorio mencionar que este trabajo desarrollado tuvo como propósito, identificar el diagnóstico temprano del Carcinoma de Células Escamosas en la cavidad bucal, explorando así los cambios morfológicos que estos se puedan presentar durante el estadio I y II, es necesario identificar el uso de biomarcadores para la detección temprana del carcinoma oral de células escamosas, esto, no solo permite determinar su prevalencia, sino también indicar el estadio, en el que se encuentra.

Finalmente, el trabajo de investigación se encuentra estructurado de la siguiente manera: Capítulo I, en el cual se plantea el problema de investigación, haciendo énfasis en la importancia que tienen un diagnóstico temprano de la

patología, y en función a ello, se establecen los objetivos, el general que es analizar el papel de las interleucinas IL-6, IL-8 y miR-31, miR-125, miR-200a en el diagnóstico temprano del carcinoma de las células escamosas en cavidad bucal a través de una revisión bibliográfica en investigaciones asociadas al tema. Y posteriormente, se indica la justificación que está enfocada a un vacío epistemológico que aun existe con respecto al Carcinoma de células escamosas y la función diagnóstica que posee la saliva.

El Capítulo II, denominado marco teórico, hace referencia a los antecedentes de la investigación, que fueron cuatro (04), desde el año 2017 hasta el 2021. Seguidamente, se presentan las teorías que sustentan la investigación, bases conceptuales, y bases legales; lo más sintetizado posible, ya que durante el arqueo bibliográfico se encontraron muchos artículos de gran extensión y con información valiosa. Para cerrar el capítulo, se presenta la definición de términos básicos. En cuanto al Capítulo III, se establece la metodología, cuyo tipo es descriptivo, diseño documental y el proceso metodológico, donde se detalla el proceso de búsqueda con sus debidos criterios de inclusión y exclusión.

En el Capítulo IV, se da respuesta a los objetivos pautados inicialmente. Y finalmente, en el Capítulo V, se concluye con las aseveraciones más importantes de la realización del mismo y las recomendaciones destinadas a las personas para detectar a tiempo esta patología.

## **CAPÍTULO I**

### **EL PROBLEMA**

#### **1.1.- Planteamiento del problema**

El cáncer oral es una neoplasia maligna que afecta cualquiera de los tejidos de la cavidad oral, Se localiza con mayor frecuencia en el labio inferior, bordes laterales de la lengua y piso de boca <sup>1</sup>. Los cánceres orales se dividen en dos categorías: los que ocurren en la cavidad oral (los labios, la parte interior de los labios y mejillas, dientes, encías, del tercio frontal de la lengua y el piso y el suelo de la boca) y los que ocurren a nivel de la orofaringe, teniendo presente sus signos y síntomas como lo son: malestar, dolor o irritación, placas rojas o blancas (eritroplasia y leucoplasia, o la combinación de ambas), dolor, sensibilidad, inflamación, áreas con descamación o erosión, dificultad para masticar, tragar, hablar entre otros<sup>2</sup>.

De esta forma, el cáncer oral más frecuente es el carcinoma de células escamosas presentándose comúnmente en los labios, lengua, orofaringe, paladar, mucosas yúgales y piso de boca. El diagnóstico de estas lesiones empieza con el examen clínico y es confirmado con el estudio histopatológico que muestra la presencia y grado de displasia; sin embargo, no permiten determinar el grado de invasión y el potencial metastásico.

Según varios estudios, aproximadamente el 90% de los cánceres orales se originan histológicamente a partir de células escamosas y se clasifican como carcinoma de células escamosas orales (OSCC), se desarrolla tanto en la cavidad oral como en la orofaringe y puede ocurrir debido a muchos factores etiológicos; fumar y el alcohol siguen siendo los factores de riesgo más comunes. Esta patología ha estado

aumentando de manera acelerada en cualquier edad; no obstante, el mayor número de casos, se sitúa en pacientes de 50 años de edad en adelante, con mayor frecuencia en hombres <sup>1</sup>.

El cese de hábitos como el tabaco y el alcohol, o cualquier factor de riesgo que pueda aumentar el riesgo de padecer cáncer oral, así como el diagnóstico temprano de las lesiones orales precancerosas y de cáncer de células escamosas en estadios iniciales, pueden facilitar el tratamiento y ayudar a mejorar el pronóstico, reduciendo la mortalidad <sup>3,5</sup>. Otros factores de riesgo incluyen la dieta, la inmunodeficiencia y el VPH de alto riesgo. También hay varias alteraciones genéticas involucradas en la carcinogénesis oral; Entre estos, las alteraciones en los oncosupresores (APC, p53), los protooncogenes (Myc), los oncogenes (Ras) y los genes que controlan los procesos celulares normales (EIF3E, GSTM1) juegan un papel fundamental en el desarrollo del cáncer<sup>3</sup>.

Ahora bien, el aspecto clínico y el grado de displasia de las lesiones precancerosas de la cavidad bucal sugieren su capacidad de malignidad; sin embargo, éstas generalmente son diagnosticadas en estadios avanzados, disminuyendo la probabilidad de supervivencia, lo que justifica el diseño de nuevas pruebas diagnósticas que determinen el grado de alteración celular y permitan comprender el proceso degenerativo del mismo. Esta búsqueda para mejorar los métodos de diagnósticos apunta a que sean sensibles, específicos y menos invasivos, por lo cual el estudio de diferentes biomarcadores en saliva, son considerados como una alternativa eficaz y más cómoda con respecto a los ensayos en sangre<sup>3</sup>.

Esto quiere decir entonces, que la utilización de la saliva se considera una alternativa no invasiva con relación a las muestras de sangre y biopsias, convirtiéndose en una efectiva modalidad para el diagnóstico y predicción del pronóstico de cáncer oral a través de un monitoreo a pacientes en tratamiento.

Autores como Kaur, Jacobs, Huang, Salvo, y Politis, explican que la saliva consiste en un líquido de las glándulas salivares mayores y menores, así como líquidos de tejidos mucosos y periodontales, que están influenciados por entornos orales y sistémicos, así como por las respuestas inmunitarias del huésped en enfermedades orales y sistémicas<sup>3</sup>.

La cantidad de producción de 500-1,500 mL de saliva por día es lo suficientemente abundante para la recolección a pedido. Se ha informado ampliamente que la saliva es una fuente potencial de biomarcadores debido a su diversidad de componentes, incluidos el genoma, el transcriptoma, el proteoma, el microbioma y el metaboloma; teniendo en cuenta que la saliva es la reserva natural más cercana al sitio del carcinoma primario, debe haber moléculas expresadas localmente que representen los signos de tumorigénesis y transformación maligna de OSCC<sup>4</sup>. A pesar de los avances en las terapias, la tasa de supervivencia general a 5 años se ha mantenido sin cambios durante las últimas décadas. Mientras que en las primeras etapas la tasa de supervivencia es de aproximadamente el 89 %, en las últimas etapas disminuye al 39 %. Desafortunadamente, los pacientes con cáncer oral todavía son diagnosticados con frecuencia en etapas avanzadas a pesar de las intervenciones educativas para la prevención y el diagnóstico temprano, que es el factor pronóstico más importante para predecir la supervivencia<sup>5</sup>.

Hasta la fecha, el estándar de oro para el diagnóstico OSCC está representado por un examen oral clínico integrado por una investigación histológica sobre biopsias de tejido con lesiones sospechosas. Sin embargo, la investigación del cáncer actualmente, se está enfocando en encontrar métodos menos invasivos y rentables para proporcionar una visión más completa del perfil del cáncer, también para monitorear más fácilmente su evolución y respuesta terapéutica y, por lo tanto, ayudar en el establecimiento de estrategias terapéuticas específicas. Los microARN (miARN) podrían proporcionar una herramienta útil en este sentido<sup>5</sup>. En el caso de

Venezuela, este carcinoma afecta a la población; aunque no en gran medida como el cáncer de próstata, mama o piel.

Teniendo en cuenta que el diagnóstico de cáncer oral se realiza en estadios avanzados, se hace necesario el estudio de biomarcadores que se expresen en estadios iniciales de la enfermedad para que puedan ser útiles en el diagnóstico precoz; conociendo que el proceso cancerígeno se produce con cambios a nivel celular. Es pertinente evaluar aquellos que se han reportado en saliva y están involucrados en el ciclo celular, apoptosis o procesos relacionados. Por tal motivo, la presente investigación documental tiene el propósito de analizar el diagnóstico temprano del carcinoma de células escamosas en cavidad bucal en saliva en los últimos 5 años.

## **1.2.- Formulación del problema**

De lo previamente planteado, surgen las interrogantes que dan lugar a los objetivos del estudio: De acuerdo a la Revisión Bibliográfica, ¿Cuál será el papel de las interleucinas IL-6, IL-8 y miR-31, miR-125, miR-200a en el diagnóstico temprano del carcinoma de las células escamosas en cavidad bucal? ¿Cuáles son los factores de riesgo en el desarrollo del carcinoma de células escamosas en cavidad bucal? ¿Cuáles son los cambios morfológicos en el carcinoma de células escamosas en cavidad bucal en los estadios I y II?

## **1.3.- Objetivos**

### **1.3.1.- Objetivo general**

Analizar el papel de las interleucinas IL-6, IL-8 y miR-31, miR-125, miR-200a en el diagnóstico temprano del carcinoma de las células escamosas en cavidad bucal a través de una revisión bibliográfica en investigaciones asociadas al tema.

### **1.3.2.- Objetivos específicos**

- Describir los factores de riesgo en el desarrollo del carcinoma de células escamosas en cavidad bucal.
- Explicar los cambios morfológicos en el carcinoma de células escamosas en cavidad bucal en los estadios I y II.
- Deducir la capacidad diagnóstica de las interleucinas IL-6, IL-8, miR-31 miR-125, miR-200a en saliva.

### **1.4.- Justificación**

Este trabajo investigativo surge ante la imperativa necesidad de interpretar el uso de diversas técnicas de detección alternativas al método tradicional de biopsia y examen histopatológico, buscando que sean eficaces en el diagnóstico precoz, entre ellas, el uso de biomarcadores salivales. Se han reportado más de cien biomarcadores salivales en la literatura para diagnosticar CCECO y se han propuesto las interleucinas-6 y 8 (IL-6) (IL-8) debido a su gran capacidad diagnóstica. En este sentido, se menciona entonces que la saliva, tiene una ventaja sobre otros fluidos corporales al tener un bajo nivel de sustancias inhibitoras que muestra menor complejidad <sup>4</sup>. Ésta es la razón principal, por la cual se ha seleccionado a este fluido, para ser estudiado, desde el punto de vista descriptivo y bibliográfico.

Es importante mencionar, que las perspectivas o dimensionalidades en las que deben ser justificadas la investigación, se relacionan con el ámbito científico, social y contemporáneo. Partiendo de esta premisa, se dice entonces, que es imperioso que los estudiantes de la Escuela de Odontología de la facultad de Ciencias de la Salud, de la Universidad José Antonio Páez; conozcan de esta patología, pues se están formando en una carrera que parte de la bioética y como operadores clínicos se debe

tomar conciencia sobre el diagnóstico temprano de las enfermedades, ya que éste puede reducir notablemente la tasa de mortalidad por esta causa.

El cáncer oral es más agresivo y letal que otros tumores, además posee múltiples factores etiológicos, alto potencial metastático, un efecto acumulativo en el tiempo y compromete la estética y función del paciente. Posteriormente, se ratifica que el cáncer oral debe ser prevenido y controlado mediante la instrucción sobre factores de riesgo, detección temprana y la suficiente actualización epidemiológica y clínica<sup>5</sup>.

### **1.5.- Alcance y limitaciones**

La presente investigación científica estuvo bajo un diseño documental, tiene el objeto de evaluar diagnóstico temprano del carcinoma de células escamosas en cavidad bucal en los últimos cinco (5) años a través de una revisión bibliográfica. Por consiguiente, como limitación espacial la investigación estuvo dentro de la línea de investigación Odontología Clínica Correctiva, perteneciente a la escuela de Odontología de la UJAP. El y limitación temporal el período del lectivo 2022-1CR.

## **CAPÍTULO II**

### **MARCO TEÓRICO**

#### **2.1.- Antecedentes de la investigación**

Se hace mención a la investigación realizada por Menini, De Giovanni, Bagnasco, Delucchi, Pera, Baldi, y Pesce en Elapo 2021 titulada “Micro-ARN salival y carcinoma oral de células escamosas: una revisión sistemática”, el objetivo de esta revisión sistemática fue investigar y resumir los resultados clínicos en la literatura, con respecto al uso potencial de microARN salivales (miARN) como biomarcadores de diagnóstico y pronóstico para pacientes con carcinoma oral de células escamosas (OSCC). Se seleccionaron doce artículos, incluidos estudios de casos y controles y de cohortes, y todos ellos detectaron miARN significativamente desregulados en pacientes con carcinoma oral de células escamosas (OSCC) en comparación con controles sanos. En base a sus resultados, los miARN salivales podrían proporcionar un método no invasivo y rentable en el diagnóstico de carcinoma oral de células escamosas (COCE), y también para monitorear más fácilmente su evolución y respuesta terapéutica y, por lo tanto, ayudar en el establecimiento de estrategias terapéuticas específicas<sup>5</sup>.

El trabajo de investigación desarrollado, guarda relación directa con ésta, ya que no sólo forman parte de una revisión bibliográfica, sino también indican que los biomarcadores salivares (miARN), son un gran aliado para el diagnóstico y pronóstico de los pacientes con carcinoma oral de células escamosas; además de resultar ser no invasivos y la exploración se lleva a cabo en un tiempo prudencial.

Chattopadhyay y Panda en el año 2019, titulado “Recent trends of saliva omics biomarkers for the diagnosis and treatment of oral cancer”, en el cual se menciona la identificación de biomarcadores derivados de la genómica, la proteómica, la

metagenómica y la metabolómica para el diagnóstico temprano. Ellos mencionan que se puede mejorar la tasa de supervivencia de los pacientes con cáncer oral. La identificación y aplicación de biomarcadores "ómicos" basados en saliva pueden superar los procedimientos invasivos dolorosos que se utilizan actualmente para el diagnóstico del cáncer oral<sup>6</sup>.

Esta investigación hace énfasis en el cambio de estrategias para el diagnóstico del cáncer bucal dejando atrás los procedimientos dolorosos e invasivos y dando así lugar a un método nada invasivo y doloroso para el paciente; es precisamente eso lo que se quiere resaltar en esta investigación; que los biomarcadores salivales han surgido en el momento oportuno gracias a innumerables estudios. Existe, sin duda alguna, una relación entre ambas investigaciones por tratarse del tema y por acentuar la importancia de hacer uso de los mismos para un diagnóstico precoz y evitar las altas tasas de mortalidad por esta patología.

Por otra parte, Eftekhari, Hasanzadeh, Sharifi, Dizaj, Khalilov y Ahmadianen el mismo año, realizaron un estudio titulado "Bioassay of saliva proteins: The best alternative for conventional methods in non-invasive diagnosis of cancer", el cual señala que el diagnóstico no invasivo del cáncer suele ser la clave para un tratamiento eficaz y la supervivencia del paciente. La saliva como un líquido oral multiconstituyente comprende varios biomarcadores de señalización de enfermedades, tiene un gran potencial para el diagnóstico del cáncer en etapa temprana con una recolección, almacenamiento, transporte y procesamiento rentables y fáciles. Por lo tanto, la detección de biomarcadores y proteínas en las muestras de saliva tiene una gran demanda; desglosando así, el proporcionar una descripción general de los desarrollos más recientes sobre el diagnóstico no invasivo de cánceres en la saliva y destaca los principales desafíos y perspectivas futuras en la detección de los biomarcadores salivales<sup>7</sup>.

Tal como en los antecedentes anteriores, se concuerda que el mejor método para el diagnóstico del cáncer oral es a través de la saliva, resaltando, como en la investigación que se lleva a cabo, que la recolección, almacenamiento, transporte y procesamiento son rentables y fáciles de llevar a cabo.

Tamayo, Madera y González en el año 2017, realizaron un estudio titulado “El cáncer bucal y su relación con la proteína translocadora mitocondrial de 18kda”. A pesar de los avances en el diagnóstico y el pronóstico de esta enfermedad, aún se mantiene una baja tasa de supervivencia de cinco (5) años, lo cual hace necesario el estudio de métodos diagnósticos que sean capaces de detectar la enfermedad en estadios tempranos. Es por esto que avances en proteómica e inmunohistoquímica, han permitido identificar diversos biomarcadores, entre ellos la proteína translocadora (TSPO) mitocondrial de 18kDa, la cual está involucrada en diversos procesos celulares, como el transporte de colesterol, la proliferación celular y la apoptosis. Se ha reportado la presencia de valores alterados de la TSPO en diversos tipos de cáncer, así como la presencia de la TSPO en saliva y tejido de sujetos con cáncer bucal, lo cual representa una oportunidad para entender el proceso de la carcinogénesis bucal e identificar nuevas alternativas para el diagnóstico de esta enfermedad<sup>8</sup>.

## **2.2.- Bases teóricas**

- **Cáncer oral**

La OMS; define el término cáncer como un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del cuerpo<sup>9</sup>. Es una enfermedad multifactorial, en la que el tabaco y el alcohol juegan un papel muy importante, pero se puede prevenir evitando los factores de riesgo pertinentes, así como acudir a revisiones anuales al dentista<sup>10</sup>. El cáncer oral puede afectar a cualquier parte de la cavidad oral pero su

localización más frecuente suele ser en el borde lateral de la lengua y suelo de boca, aunque también puede afectar a otras estructuras como orofaringe, paladar blando, mucosa yugal o labio inferior. Se ha observado que cuando el paciente es fumador o ingiere alcohol, las lesiones se ven sobretodo en la zona anterior de lengua, suelo de boca, mucosa oral y alvéolos. Mientras que las lesiones por HPV aparecen más en las regiones posteriores de la cavidad oral como base de lengua, orofaringe, pilares amigdalinos y amígdalas <sup>10</sup>.

- **Carcinoma de Células Escamosas de Cavidad Oral**

El CCECO corresponde a una neoplasia maligna derivada del epitelio plano estratificado de la mucosa oral, de gran invasividad, baja supervivencia y mal pronóstico. Se localiza con mayor frecuencia en el labio inferior, bordes laterales de la lengua y piso de boca <sup>11</sup>.

### **Estadios del Cáncer**

- **Estadio I:** el tumor mide 2 cm o menos y la profundidad de invasión es de 5 mm o menos. El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos ni a otras partes del cuerpo (T1, N0, M0).
- **Estadio II:** el tumor mide 2 cm o menos y la profundidad de invasión es de 5 a 10 mm. O bien, el tumor mide más de 2 cm pero no más de 4 cm y la profundidad de la invasión es de 10 mm o menos. El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos ni a otras partes del cuerpo (T2, N0, M0).
- **Estadio III:** Se aplica cualquiera de los siguientes:

El tumor mide más de 4 cm, o es cualquier tumor con una profundidad de invasión mayor de 10 mm. El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos ni a otras partes del cuerpo (T3, N0, M0). El tumor es de cualquier tamaño, pero no ha invadido

las estructuras cercanas de la cavidad oral. Hay cáncer en un solo ganglio linfático del mismo lado que el tumor primario y el cáncer mide 3 cm o menos. El cáncer no se ha propagado a otras partes del cuerpo (T1 a T3, N1, M0).

- **Estadio IVA:** Se aplica cualquiera de los siguientes:

El tumor ha invadido estructuras cercanas en la boca, como la mandíbula, los senos paranasales o la piel de la cara. Si el cáncer se diseminó a un ganglio linfático, es a solo 1 ganglio del mismo lado que el tumor primario y el cáncer mide 3 cm o menos, El cáncer no se ha propagado a otras partes del cuerpo (T4a, N0 o N1, M0).

El tumor puede ser pequeño o puede haber invadido estructuras cercanas. El cáncer se diseminó a uno o más ganglios linfáticos, pero ninguno mide más de 6 cm. No hay ENE. El cáncer no se ha propagado a otras partes del cuerpo (T1 a T4a, N2, M0).

- **Estadio IVB:** Es aplicada cualquiera de los siguientes:

El tumor es de cualquier tamaño. El cáncer se encuentra en un ganglio linfático y mide más de 6 cm, en cualquier ganglio linfático. El cáncer no se ha propagado a otras partes del cuerpo.

El tumor ha invadido los músculos y huesos que forman la boca o la base del cráneo y/o recubre las arterias internas. El cáncer puede afectar los ganglios linfáticos, pero no se ha propagado a otras partes del cuerpo.

- **Estadio IVC:** el cáncer se ha diseminado a otras partes del cuerpo<sup>15</sup>.

- **Biomarcadores en saliva**

Un biomarcador es una característica que es medida y evaluada objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, patológicos o respuestas farmacéuticas a una intervención terapéutica. En su forma más precisa, el término debe hacer referencia a una sola especie molecular que está presente en las muestras

de un sujeto con una determinada enfermedad o condición. Basados en el proceso carcinogénico. Según Chimenos, estos se pueden agrupar por familia en biomarcadores decrecimiento tumoral, supresión tumoral, angiogénesis, invasión tumoral, celulares de superficie, intracelulares, enzimáticos y derivados del ácido araquidónico<sup>12</sup>.

Entre los biomarcadores de cáncer que se han descrito en saliva están: 8-oxoguanina ADN glicosilada, ácido hidroieicosatetraenoico, carbonilos, ciclina D1, cistatina truncada SA-I, Cyfra 21-1. La proteína fosfatasa dual específica 1 (DUSP1), endotelina-1, fosfato sérico, galectinas 1, 3 y 7, inhibidor de la proteasa serina mamaria (Maspin), interleuquina 1 beta, interleuquina 8, Ki67, lactato deshidrogenasa, proteína M2BP, metaloproteinasas 2 y 9, proteína p53, proteína de unión a calcio (S100P), proteína autotrasportadora 1 (SAT1), telomerasa y transferrinas<sup>10</sup>.

- **Saliva, como fluido diagnóstico**

La saliva es un fluido corporal de la cavidad oral formado por una mezcla compleja de proteínas y otras moléculas que se originan a partir de varias fuentes. Las propiedades bioquímicas y fisicoquímicas de la saliva contribuyen a sus numerosas funciones entre las cuales están lubricación, capacidad tampón, protección antimicrobiana, digestión de alimentos, mantenimiento de la integridad de la mucosa, sostenimiento de la salud oral y general. Ésta se ha utilizado como un medio de investigación durante décadas en los pacientes con enfermedades locales y sistémicas, debido a que está en contacto directamente con la mucosa oral, la descamación de las células y sus productos pueden ser detectados, lo que hace posible estudiar marcadores tumorales en saliva de pacientes con cáncer oral<sup>10</sup>.

Entre las ventajas en comparación con las muestras de sangre se han propuesto

que el método de recolección es seguro, indoloro y no traumático, la técnica de recolección es fácil de manipular, el equipo de recolección es simple y la muestra de saliva puede ser tomada varias veces sin causarle incomodidad al paciente. La utilización de la saliva en comparación con la sangre puede demostrar marcadores más sensibles y específicos para la neoplasia oral tales como carcinoma oral de células escamosas. Además, la utilización de la saliva se considera una alternativa no invasiva con relación a las muestras de sangre o biopsias, convirtiéndose en una efectiva modalidad para el diagnóstico y predicción del pronóstico de cáncer oral a través de un monitoreo a pacientes en tratamiento<sup>7</sup>.

- **Los microARN (miARN)**

Los miARN son pequeños ARN no codificantes (ncARN) de aproximadamente 22 nucleótidos responsables de la regulación específica de la expresión génica de forma postranscripcional. Son el principal regulador de la transcripción de genes y tienen relevancia en la predicción de resultados clínicos. De hecho, solo menos del 5% de los genes expresados que producen ARN mensajero se traducen realmente en proteínas, mientras que los miARN son funcionalmente activos en el citoplasma celular; son responsables de varias vías celulares y metabólicas, incluida la proliferación, diferenciación y supervivencia celular. La desregulación de los miARN se ha informado en varias enfermedades. En implantología, se ha descubierto que los miARN predicen los resultados clínicos de los implantes dentales y pueden usarse como biomarcadores con fines de diagnóstico y pronóstico<sup>5</sup>.

En los últimos años, los investigadores han descubierto que la expresión de miARN está desregulada en células tumorales malignas humanas. Debido a su estabilidad en la sangre periférica humana y los fluidos corporales y la expresión específica de la enfermedad, un número creciente de estudios indican que los miARN

pueden representar un conjunto ideal de biomarcadores aplicados en el diagnóstico temprano y el pronóstico de los cánceres. En relación con el OSCC, un número creciente de estudios ha demostrado que ciertos miARN se expresan de manera diferencial en el cáncer bucal y los análisis han indicado que los miARN expresados de manera diferencial pueden ayudar a distinguir a los pacientes con cáncer bucal de los sujetos sanos.

### **2.3.- Bases legales**

Entre las bases legales que sustenta a la investigación se tiene la Constitución de la República Bolivariana de Venezuela del año 1999, en su artículo 110 señala que el Estado reconocerá el interés público de la ciencia, la tecnología, el conocimiento, la innovación y sus aplicaciones y los servicios de información necesarios por ser instrumentos fundamentales para el desarrollo económico, social y político del país, así como para la seguridad y soberanía nacional.

La Ley del Ejercicio de la Odontología en el año 1974, en su artículo 19, señala que el Colegio de Odontólogos de Venezuela creado conforme a la Ley de Ejercicio de la Odontología promulgada el 15 de julio de 1943, es una asociación profesional con personería jurídica y patrimonio propio y al efecto con todos los derechos, obligaciones, poderes y atribuciones que le señalan las leyes y sus propios estatutos y reglamentos, destinada a procurar el adelanto de la ciencia odontológica, a velar por el decoro y la dignificación del gremio, y a fomentar nexos de solidaridad y mutua ayuda entre los profesionales que lo integran. Servirá, además, de organismo consultivo y ejercerá la representación del mismo gremio ante las autoridades en los diferentes ramos de los poderes públicos y ante las corporaciones nacionales y extranjeras de cualquier naturaleza, y desempeñará, en fin, las demás funciones que la Ley y el Reglamento le señalen.

De acuerdo al tipo de investigación, por ser documental está respaldada por la Ley del Derecho de Autor de 1993, en el artículo 1 cita que las disposiciones de esta ley protegen los derechos de los autores sobre todas las obras del ingenio de carácter creador, ya sean de índole literaria, científica o artística, cualquiera sea su género, forma de expresión, mérito o destino. Además de que los derechos reconocidos en esta ley son independientes de la propiedad del objeto material en el cual esté incorporada la obra y no están sometidos al cumplimiento de ninguna formalidad<sup>13</sup>.

#### **2.4.- Definición de términos básicos**

**Biomarcador:** es una característica que es medida y evaluada objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, patológicos o respuestas farmacéuticas a una intervención terapéutica. En su forma más precisa, el término debe hacer referencia a una sola especie molecular que está presente en las muestras de un sujeto con una determinada enfermedad o condición<sup>10</sup>.

**Biomarcadores salivales:** constituyen un método sencillo, no invasivo y de bajo costo para la detección precoz de CCECO. Se pueden utilizar en todas las etapas del cáncer, desde etapas precancerosas hasta metástasis<sup>12</sup>.

**Cáncer:** la neoplasia o cáncer, se define como un crecimiento incontrolado de células anormales, que pueden invadir y destruir tejidos sanos. Las células neoplásicas pueden invadir el tejido cercano y a veces se diseminan a otras partes del organismo a través del torrente sanguíneo y el sistema linfático del cuerpo<sup>9</sup>.

**Neoplasia:** también llamada cáncer o tumor maligno, se caracteriza por la proliferación descontrolada y anormal de células debido a alteraciones en el ADN o a hábitos de vida, pudiendo estas células diseminarse por el cuerpo y comprometer al organismo de manera general<sup>9</sup>.

**Saliva:** es un fluido corporal de la cavidad oral formado por una mezcla compleja de proteínas y otras moléculas que se originan a partir de varias fuentes. Las propiedades bioquímicas y fisicoquímicas de la saliva contribuyen a sus numerosas funciones

entre las cuales están lubricación, capacidad tampón, protección antimicrobiana, digestión de alimentos, mantenimiento de la integridad de la mucosa, sostenimiento de la salud oral y general<sup>7</sup>.

**Tumor:** Es una masa anormal de tejido corporal. Los tumores pueden ser cancerosos (malignos) o no cancerosos (benignos)<sup>9</sup>.

## **CAPÍTULO III**

### **MARCO METODOLÓGICO**

#### **3.1.- Tipo de investigación**

La presente investigación está bajo una tipología documental, Hernández, y otros, la define como un proceso basado en la búsqueda, recuperación, análisis, crítica e interpretación de datos secundarios, es decir, los obtenidos y registrados por otros investigadores en fuentes documentales impresas, audiovisuales, o electrónicas<sup>14</sup>. De esta manera la información del estudio es obtenida a través de fuentes secundarias.

#### **3.2.- Nivel de Profundidad de la investigación**

El nivel de profundidad empleado es descriptivo; dado que busca especificar las propiedades importantes y relevantes del objeto de estudio. Permiten caracterizar situaciones, o cualquier fenómeno según sus propiedades o atributo<sup>14</sup>. Por consiguiente, se evaluó el uso de biomarcadores para la detección temprana del carcinoma oral de células escamosas con micro-ARN en los últimos cinco (5) años, de una revisión literaria.

#### **3.3.- Diseño de la Investigación**

Dado a que la investigación es documental, el estudio estuvo bajo un diseño de revisiones críticas del estado del conocimiento, Hernández y otros, lo definen como la integración, organización y evaluación de la información teórica sobre un problema existente, focalizando en la investigación actual las posibles vías para su solución<sup>14</sup>.

### **3.4.- Procedimiento metodológico**

#### **Método de búsqueda de información**

Para la recolecta de información se implementó una investigación electrónica, utilizando herramientas virtuales como Google y su extensión a Google Académico; indagando con PubMed en conjunto de Lilacs, haciendo un seguimiento de localización y consiguiente adquisición de los artículos originales publicados, descargando revistas periódicas especializadas y artículos debidamente aprobados utilizando palabras claves para tener información más concisa como: Saliva como fluido de diagnóstico, biomarcadores de saliva, cáncer oral, carcinoma de células escamosas para cavidad oral, interleucinas, microARN.

#### **Criterios de inclusión y exclusión**

De los resultados que arrojó la búsqueda de artículos científicos, se tomó en consideración los criterios y aspectos de inclusión y exclusión para la selección.

Para los **criterios de inclusión** se consideraron los siguientes:

- Artículos de investigación originales completos o de revisión publicados en revistas especializadas, arbitradas e indexadas en las bases de datos más conocidas especializadas en el área de salud, como pubmed, medline, entre otras.
- Artículos en idiomas como: español e inglés.
- Artículos que estén en relación con el tema a desarrollar.

**Los criterios de exclusión** se tienen:

- Artículos que no tenga sus autores.
- Artículos sin conclusión.

- Artículos no disponibles.
- Artículos que no se articulen con el tema a desarrollar.
- Artículos que hayan sido desarrollados antes del año 2015.

### **Técnicas de Análisis de Resultados**

Por último, como técnica de análisis de resultados se empleó el análisis de contenido e interpretativo para evaluar el uso de biomarcadores para la detección temprana del carcinoma oral de células escamosas con micro-ARN en los últimos cinco (5) años, a través de una revisión literaria, resultados que fueron analizados por medio de una discusión.

## **CAPITULO IV**

### **RESULTADOS**

En el presente capítulo se presentan los resultados obtenidos de los objetivos planteados para analizar el carcinoma de las células escamosas en cavidad bucal, siendo los resultados los siguientes:

#### **Los factores de riesgo en el desarrollo de células escamosas en cavidad bucal.**

Un factor de riesgo es todo lo que aumenta la probabilidad de que una persona padezca una enfermedad como el cáncer. Los diferentes tipos de cáncer tienen diferentes factores de riesgo. En el caso de La etiología del cáncer oral es multifactorial. El carcinoma oral de células escamosas está relacionado con varios factores, incluido el consumo de tabaco en forma de humo y productos de tabaco sin humo (SLT), el alcohol, el virus del papiloma humano (VPH), entre otras. Cabe resaltar que, el carcinoma oral de células escamosas también puede ocurrir a una edad temprana debido a la historia familiar de algunas alteraciones genéticas en el genoma, como por ejemplo: anemia de Fanconi, disqueratosis congénita<sup>17</sup>.

Los fumadores son 8,4 veces más propensos a desarrollar carcinoma oral de células escamosas en comparación con los no fumadores. Según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), el alcohol está clasificado como carcinógeno del grupo 1. Su ingesta se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer de cavidad oral. El posible mecanismo de la carcinogénesis asociada con el alcohol es que la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH) oxida el etanol en

acetaldehído, un metabolito intermedio que reacciona con el ADN y forma aductos de ADN. Estos aductos provocan mutaciones <sup>17</sup>.

Existe 5 a 25 veces mayor probabilidad de desarrollar este cáncer en sujetos fumadores pesados en comparación con los no fumadores <sup>16</sup>. El consumo de alcohol aumenta de forma independiente el riesgo de desarrollar CCECO y al combinarse con el hábito de tabaquismo, por un efecto sinérgico, lo incrementan en 15 veces <sup>16</sup>. Otro de los factores de riesgo, es la inflamación crónica ha adquirido una especial relevancia, pues genera las condiciones para el desarrollo de una lesión neoplásica. El vínculo entre el cáncer y la inflamación se debe a la producción de factores de transcripción específicos que tienen la capacidad de expresar genes comunes, tanto para la regulación de mediadores inflamatorios como para la regulación de células cancerosas <sup>18</sup>.

Un estudio realizado por Kocaelli y otros investigadores, citado por Miguel Cruz, arrojó mayores concentraciones de acetaldehído en la saliva de pacientes con cáncer bucal y en personas con una mala salud dental, lo que sugiere un posible nexo entre el incremento de la síntesis de este compuesto y este cáncer. Las células epiteliales producen acetaldehído a partir de etanol por acción de alcohol deshidrogenasa, aunque los mayores niveles derivan de la oxidación del etanol por la microflora bucal. La conversión enzimática del etanol producido por esta microflora puede contribuir a la acumulación de mayores cantidades del intermediario cancerígeno acetaldehído, de esto se induce que la mala higiene bucal favorece la fermentación bacteriana de los glúcidos y aumenta las concentraciones de etanol en la saliva, lo que incrementa el riesgo de cáncer bucal de las personas que consumen bebidas alcohólicas con regularidad<sup>18</sup>.

Las deficiencias nutricionales, sobre todo de vitaminas y minerales, favorecen la aparición del cáncer de la cavidad bucal. La condición nutricional más importante

asociada al cáncer bucal es la anemia ferropénica. En el déficit de hierro se encuentra una atrofia de la mucosa, que asociada a otros factores de riesgo puede incrementar la actividad mitótica y disminuir la capacidad de reparación del epitelio. También la deficiencia nutricional de hierro se acompaña de deficiencias de micronutrientes que favorecen la carcinogénesis bucal <sup>18</sup>.

El desarrollo de trastornos potencialmente malignos y carcinoma oral de células escamosas son procesos de varios pasos que involucran cambios genéticos debido a factores exógenos o autóctonos. Es importante destacar que varios trastornos potencialmente malignos están relacionados con el consumo de tabaco y, posteriormente, se pueden prevenir con programas para dejar de fumar <sup>19</sup>.

### **Cambios morfológicos del carcinoma de células escamosas en cavidad bucal en los estadios I y II.**

Se considera un periodo inicial cuando la lesión se clasifica en estadios I y II, donde la tasa de supervivencia es alta. Clínicamente, en etapas iniciales de la enfermedad las lesiones suelen ser asintomáticas y con facilidad tienden a omitirse cuando la inspección clínica es inadecuada. Se debe sospechar de cáncer bucal cuando se identifique una lesión en cavidad bucal que persista más de tres semanas, principalmente de úlceras que no sanan entre 7 y 21 días. Otras lesiones que pueden evolucionar a cáncer son las placas de color blanco (leucoplasia) o rojo (eritroplasia), e incluso la combinación de las anteriores (eritroleucoplasia), que se consideran desordenes potencialmente malignos. Cuando alguna de estas tres últimas entidades presenta crecimiento exofítico o endofítico existe una gran posibilidad de que el diagnóstico corresponda a una neoplasia maligna <sup>21</sup>.

Posteriormente, el pronóstico se agrava en estadios III y IV ya que afecta la calidad de vida del paciente (fonación, alimentación, higiene) y aumenta el riesgo de muerte. Para conocer la probabilidad de supervivencia de un paciente con carcinoma de células escamosas es necesario establecer la etapa en la que la enfermedad ha sido diagnosticada. La etapa se determina dependiendo el estadio tumoral que sea asignado con base en las características de la lesión<sup>22</sup>.

Un diagnóstico precoz es de suma importancia, ya que los estadios iniciales del cáncer bucal permiten un tratamiento menos agresivo y, por lo tanto, disminuye la morbilidad. El tamizaje periódico de la cavidad oral puede reducir en 32% la mortalidad por cáncer oral. Este tamizaje consiste en inspeccionar y palpar de manera secuencial todos los tejidos blandos de la cavidad oral y ganglios de cabeza y cuello, poniendo atención especial en las lesiones eritematosas o blancas, ulceraciones y/o lesiones induradas<sup>23</sup>.

El carcinoma oral de células escamosas por su localización anatómica es uno de los pocos cánceres que pueden ser detectados en sus primeros estadios, por lo tanto, el diagnóstico precoz es el principal factor para lograr un pronóstico favorable del mismo.<sup>23</sup> Según la Asociación Americana del Cáncer, usando el sistema TNM, se usa la "T" más una letra o un número (0 a 4) para describir el tamaño y la ubicación del tumor. El tamaño del tumor se mide en milímetros (mm) y centímetros (cm). Un centímetro es aproximadamente igual al ancho de un bolígrafo o lápiz estándar. Hay 10 milímetros en 1 centímetro<sup>24</sup>.

El estadio también se puede dividir en grupos más pequeños que ayudan a describir el tumor con aún más detalle. La información específica sobre el estadio del tumor se incluye a continuación. Los médicos combinan la información de T, N y M para determinar en qué etapa se encuentra el cáncer. TX: No se puede evaluar el tumor primario, Tis: Describe una etapa llamada carcinoma (cáncer) in situ. Este es

un cáncer muy temprano en el que las células cancerosas se encuentran solo en 1 capa de tejido. T1: el tumor mide 2 cm o menos en su mayor dimensión. El tumor ha invadido los tejidos cercanos a una profundidad de 5 mm o menos; esto se llama profundidad de invasión. T2: el tumor mide 2 cm o menos y la profundidad de invasión es de 5 a 10 mm. O bien, el tumor mide más de 2 cm pero no más de 4 cm y la profundidad de la invasión es de 10 mm o menos<sup>25</sup>.

Al dividirlos en estadios se encuentra, Estadio I: el tumor mide 2 cm o menos y la profundidad de invasión es de 5 mm o menos. El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos ni a otras partes del cuerpo (T1, N0, M0) y Estadio II: el tumor mide 2 cm o menos y la profundidad de invasión es de 5 a 10 mm. O bien, el tumor mide más de 2 cm pero no más de 4 cm y la profundidad de la invasión es de 10 mm o menos. El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos ni a otras partes del cuerpo (T2, N0, M0)<sup>25</sup>.

Después del diagnóstico de cáncer de cavidad oral o de orofaringe, los médicos tratarán de averiguar si el cáncer se ha propagado y si es así, a qué distancia. Este proceso se llama estadificación (o determinación de la etapa). La etapa (estadio) de un cáncer describe cuánto cáncer hay en el cuerpo, y ayuda a saber qué tan grave es el cáncer, así como la mejor manera de tratarlo. Los médicos también usan la etapa del cáncer cuando hablan sobre estadísticas de supervivencia. El cáncer de cavidad oral en etapas más tempranas se identifican como etapa 0 (carcinoma in situ) y luego van desde etapas I (1) a IV (4). Por regla general, mientras más bajo sea el número, menos se ha propagado el cáncer<sup>25</sup>.

**Capacidad diagnóstica de las Interleucinas IL-6, IL-8, miR-31 miR-125, miR-200a en saliva.**

La saliva es considerada una alternativa no invasiva con relación a las muestras de sangre biopsias, convirtiéndose en una efectiva modalidad para el diagnóstico y predicción del pronóstico de cáncer oral. Debido a la gran utilidad de la saliva para diagnosticar el Carcinoma de Células Escamosa, se propone como un medio de detección relevante para el odontólogo, por su recolección sencilla, no invasiva, de buena aceptación psicológica por el paciente, facilidad de almacenaje y bajo costo<sup>26</sup>.

Las interleucinas (IL) son un conjunto de citoquinas, cuyas funciones fisiológicas son regular la activación, diferenciación, proliferación y quimiotaxis de las células del sistema inmune. Las IL también activan anticuerpos y regulan a otras citoquinas, en el caso del Carcinoma Oral de Células Escamosas se expresan mayormente las IL-1 alfa y beta, IL-4, IL-6, IL-8 e IL-10. Estas IL favorecen la carcinogénesis en las células epiteliales, al promover la generación de radicales libres, la supervivencia e infiltración celular y la angiogénesis. Además, estas IL inhiben la apoptosis y a los genes supresores de tumores, favoreciendo la proliferación celular<sup>26</sup>.

Al indagar sobre la capacidad diagnóstica de las Interleucinas IL-6 , IL-8, miR-31 miR-125, miR-200a en saliva de se obtuvo; en el caso de la IL-6 activa factores de transcripción como la proteína de unión al potenciador (AP-2), un potente regulador del ciclo celular que a su vez activa a los oncogenes Ras y receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (ERB2) e inactiva genes supresores de tumores como p53, favoreciendo el crecimiento celular no controlado. De igual manera la IL-6 también inicia las vías de señalización fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K/AKT) y la vía de señalización mediada por proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) que inhiben la apoptosis, aumentan la proliferación y permiten la supervivencia de células normales y tumorales; de igual manera esta se encarga de estimular la secreción de una gran cantidad de metaloproteinasas (MMP) que degradan componentes de la matriz extracelular, como el colágeno, favoreciendo la

infiltración tumoral y la metástasis. Además, las MMP incrementan la angiogénesis, pues al degradarse la matriz extracelular se genera un microambiente permisivo para el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos<sup>26</sup>.

De igual forma las IL-8 se encarga de estimular genes que inhiben la actividad de las proteínas denominadas supresoras de la señalización de citoquinas (SOCS). A consecuencia de esta supresión, aumentan los factores de transcripción STAT-3 y la actividad de los macrófagos asociados a tumores, favoreciendo la migración de células tumorales, además de inhibir la expresión de genes supresores de tumores p53 e induce la angiogénesis al activar el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)<sup>26</sup>.

Rhodus et al. Evaluaron los niveles salivales de varias citoquinas, entre ellas las IL-6 y 8. Observaron que existía un incremento significativo en los niveles salivales de todas las citoquinas tanto en sujetos con lesiones potencialmente malignizantes como sujetos con Carcinoma Oral de Células Escamosas, en comparación a controles sanos. Este estudio, es el primero que sugiere a las citoquinas proinflamatorias y proangiogénicas, como potenciales biomarcadores diagnósticos para el Carcinoma Oral de Células Escamosas<sup>27</sup>.

Korostoff et, midieron los niveles salivales de cinco citoquinas, entre ellas las IL-6 y 8, en sujetos con Carcinoma Oral de Células Escamosas. Evidenciaron que todas elevaban sus niveles significativamente en sujetos con el cáncer respecto a controles sanos<sup>28</sup>.

Maie AR San Juan en su estudio describe que la interleucina 8 se detectó en concentraciones más altas en saliva ( $p < 0,01$ ) y la IL-6 se detectó en concentraciones más altas en suero de pacientes con OSCC ( $p < 0,01$ ). Confirmamos estos resultados tanto a nivel de mRNA como de proteína, y los resultados fueron concordantes. La concentración de IL-8 en saliva e IL-6 en suero no parecía estar asociada con el sexo,

la edad ni el consumo de alcohol o tabaco ( $p > 0,75$ ). Mediante el análisis estadístico, pudimos determinar el valor umbral, la sensibilidad y la especificidad de cada biomarcador, así como una combinación de biomarcadores, para detectar Carcinoma Oral de Células Escamosas<sup>29</sup>.

Iqbal A Muhammad Khyani Destaca en su investigación, con respecto a la concentración salival cuantitativa de leucotrienos, no se encontró una correlación significativa en los niveles de IL-6 entre los grupos, mientras que hubo una asociación significativa de los niveles de IL-8 entre los grupos ( $P < 0,0001$ ). En la comparación múltiple post hoc, se encontró una correlación significativa entre el grupo de LMP oral y los controles ( $P = 0,001$ ) y el grupo de Carcinoma Oral de Células Escamosas y el control ( $P = < 0,0001$ ). En conclusión, la detección salival de IL-6 e IL-8 podría usarse como biomarcador probable para la detección temprana de LMP oral y Carcinoma Oral de Células Escamosas<sup>30</sup>.

En línea general, las IL-6 y 8 incrementan sus niveles salivales significativamente en los sujetos con Carcinoma Oral de Células Escamosas respecto a controles sanos. La IL-8 corresponde a la interleucina que presenta los niveles salivales más elevados en Carcinoma Oral de Células Escamosas. Se ha investigado su gran capacidad diagnóstica como biomarcador individual y como parte de un complejo de biomarcadores, debido a su alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de Carcinoma Oral de Células Escamosas, con valores de 85% y 93% respectivamente. Actualmente la IL-8 es considerada entre los cinco mejores biomarcadores salivales individuales para el diagnóstico de carcinoma oral de células escamosas<sup>26</sup>.

Ahora bien, la mayoría de los estudios sugieren a las IL-6 y 8 como potenciales biomarcadores para diagnosticar precozmente Carcinoma Oral de Células Escamosas, debido a su participación activa en la carcinogénesis, el incremento

significativo de sus niveles salivales y altos valores de sensibilidad y especificidad para diagnosticar el cáncer. Todos coinciden, sin embargo, en que se requieren nuevas investigaciones, donde la selección del tamaño muestral sea mayor, para validar estas IL como marcadores salivales e incluyan indicadores estadísticos de sensibilidad, especificidad y valor predictivo, que mejoren la confiabilidad a la hora de aplicar estos test diagnósticos en la consulta odontológica.

Respecto a los microARN se han propuesto recientemente como biomarcadores no invasivos en el carcinoma oral de células escamosas (OSCC). Los miARN son una clase de ARN pequeños no codificantes que pueden regular postranscripcionalmente la expresión del ARNm e influir en casi todas las vías celulares<sup>30</sup>. Estudios previos han demostrado que existen numerosos miARN estables en el suero humano y que la alta estabilidad de los miARN en la sangre permite que los miARN circulantes se utilicen como marcadores potenciales de tumores malignos. Hasta la fecha, se ha descubierto que algunos miARN circulantes actúan como biomarcadores para el diagnóstico, para controlar los efectos terapéuticos de la cirugía o la radioterapia, para la evaluación de la metástasis del cáncer en los ganglios linfáticos, y otros<sup>31-32</sup>.

En el caso de miR-31(MiRNA-31) está significativamente regulado al alza en los tejidos del carcinoma oral y desempeña funciones oncogénicas en la carcinogénesis oral. Muestra niveles desregulados de expresión en varios tipos de cáncer<sup>33</sup>. El gen miR-31 está ubicado en el cromosoma 9p21.3, cerca del locus del inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina (CDKN2A y CDKN2B), un gen supresor de tumores que codifica p15 y p16 (proteína inhibidora del ciclo celular)<sup>34</sup>. Debido a su proximidad, la eliminación conjunta de los loci de los genes miR-31 y CDKN2A o la hipermetilación da como resultado expresiones bajas de miR-31 en cánceres gástricos, hepáticos, de mama, de ovario y de próstata. Por el contrario, la capacidad oncogénica de miR-31 está regulada por KRAS mutado que estimula el

promotor de miR-31 y aumenta sus expresiones en carcinoma de células escamosas de pulmón, colorrectal, esofágico y oral <sup>35-36</sup>.

Se han investigado expresiones aumentadas de miR-31 en tejido y biopsias líquidas en individuos sanos y pacientes con OSCC. Sin embargo, se sabe poco sobre la expresión salival de miR-31 en pacientes con OSCC con seguimiento postoperatorio<sup>37</sup>. MiR-31 se sobreexpresa en OSCC, lo que aumenta el crecimiento y la migración independientes del anclaje. Bajo normoxia, miR-31 se dirige a 3'-UTR del factor inhibidor del factor inducible por hipoxia (FIH) y muta la vía del factor inducible por hipoxia (HIF) para promover la tumorigénesis. Además, FIH funciona como un indicador de oxígeno<sup>38</sup>.

Cuando los niveles de oxígeno son adecuados, HIF1 $\alpha$  se hidroxila mediante asparagina. Posteriormente, HIF1 $\alpha$  reprime la formación del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Bajo hipoxia, la actividad supresora de FIH sobre el crecimiento disminuye. Cuando el oxígeno está por encima del umbral FIH, se produce una correlación inversa entre FIH y VEGF. Por lo tanto, en condiciones de normoxia, miR-31 contribuye al desarrollo de OSCC mediante la mutación de FIH y, posteriormente, la activación de VEGF<sup>39</sup>.

Además, los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se sobreexpresan en los tejidos del OSCC. La estimulación posterior de EGF da como resultado una regulación positiva de miR-31 a través de la cascada de señalización C/EBP $\beta$ . Recientemente, estudios in vitro han sugerido un papel potencial de miR-31 en la regulación del ciclo celular y la proliferación de tejidos OSCC a través de las vías de señalización Wnt e Hippo<sup>37-38</sup>.

Por otro lado, estudios han demostrado que miR-125<sup>a</sup> junto con el miR-125b reducen los niveles de proteína oncogénica ERBB2 y ERBB3 en células SKBR3, una

línea celular de cáncer de mama humano. Se ha informado que miR-200a se expresa de manera diferencial en líneas celulares de cáncer de cabeza y cuello y otras células cancerosas<sup>40</sup>. Por tal motivo, esos hallazgos sugieren que la detección de miARN en la saliva se puede utilizar como una herramienta de diagnóstico rápida y no invasiva para el diagnóstico del cáncer oral. Así, los miRNAs son el tercer alfabeto diagnóstico en saliva, ya se ha descrito que la expresión alterada de varios microARN está asociada con la génesis y/o progresión del cáncer oral<sup>41</sup>.

Shahidi et al. Informó que los niveles de miR-125a se encontraron significativamente reducidos en el liquen plano oral (LPO) displásico, junto con el LPO no displásico y el OSCC en comparación con los controles sanos. Descubrieron que los niveles de miR-125a no eran significativamente diferentes entre los pacientes con OSCC y aquellos con OLP displásico, pero eran significativamente más bajos que los niveles en pacientes con OLP sin displasia. Esto sugiere que miR-125a puede actuar como una buena ayuda en el diagnóstico temprano de OSCC. Mir 125 a reduce la proliferación y la invasión de las células OSCC mediante la regulación postranscripcional de la expresión del receptor alfa relacionado con el estrógeno (ESRRA)<sup>43</sup>.

Respecto a la familia miR-200, son miARN multicistronicos cuyos loci genómicos se encuentran próximos entre sí. Varios estudios han establecido que la familia miR-200 está involucrada en la transición epitelial-mesenquimatosa (EMT), que en las células cancerosas aumenta la motilidad celular y la invasividad. Por esta razón, la investigación de EMT es importante para comprender los mecanismos moleculares que subyacen al potencial de las células cancerosas malignas<sup>44</sup>.

Recientemente, un estudio demostró que un activador de EMT, ZEB1, suprime miR-200c, que a su vez se dirige a ZEB1. Este hallazgo sugiere que miR-200c y ZEB1 forman un mecanismo regulador de bucle de retroalimentación que

mantiene la EMT. Estudios adicionales demostraron que tanto el grupo miR-141–200c como el grupo miR-200a/b–429 están regulados epigenéticamente, lo que significa que la EMT posiblemente esté regulada por eventos epigenéticos dirigidos a la familia miR-200<sup>45</sup>.

Shahidi et al. Informaron que miR-200a estaba significativamente regulado a la baja en la saliva de pacientes con OSCC; sin embargo, otro estudio informó que miR-200a no se modificó en los niveles de saliva entre pacientes con OSCC y controles sanos<sup>43</sup>. La sobreexpresión de miR-200a podría afectar la transición mesenquimatosas epitelial (EMT), por lo tanto, promueve el desarrollo tumoral. Encontrándose que miR-200a tomado del enjuague bucal estaba significativamente regulado a la baja en pacientes con OSCC<sup>46</sup>.

Es de esta manera como la baja expresión de miR 200a se asocia con un peor resultado para los cánceres de ovario y de cuello uterino<sup>47</sup>. La sobreexpresión de miR 200a induce la inhibición del crecimiento de la línea celular del carcinoma nasofaríngeo a través de la inhibición de la traducción de la vía ZEB2 y CTNNB1, mientras que la regulación negativa de miR 200a desencadena la EMT de las líneas celulares del carcinoma nasofaríngeo también mediante la activación de ZEB2<sup>48</sup>.

Finalmente, al demostrar ser una excelente herramienta para el diagnóstico temprano del cáncer oral, los biomarcadores de miARN ayudarán en el pronóstico y el tratamiento y manejo efectivo de la enfermedad. Con la identificación de miARN específicos y sus objetivos junto con el modo de acción claramente representado, se pueden administrar modalidades de tratamiento oportunas y específicas, con la esperanza de un mejor pronóstico y recuperación para los pacientes<sup>49-50</sup>.

Con toda esta información, puede deducirse que gracias a la gran utilidad de la saliva para diagnosticar CCECO, los odontólogos pueden implementarla con

frecuencia; ya que su recolección es sencilla, no es invasiva y es de buena aceptación; la principal utilidad de los biomarcadores salivales en el diagnóstico precoz de CCECO es identificar la enfermedad, inclusive en la etapa previa en la que las personas presenten síntomas o se observen lesiones evidentes, propias de etapas más avanzadas.

## **CAPÍTULO V**

### **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

#### **Conclusiones**

Debido al aumento de diagnóstico de Carcinoma de Células Escamosas en cabeza, cuello y en otras áreas del cuerpo, es necesario el estudio de nuevos métodos; especialmente aquellos que poseen la peculiar característica de la detección temprana para OSCC, esto con el fin de aumentar la supervivencia del paciente a largo plazo; las conclusiones que se aportan a través de este trabajo de grado, son:

- La saliva se ha utilizado como medio de diagnóstico para OSCC y demás enfermedades; pues se ha demostrado recientemente que miles de ARNm están presentes en la saliva, que ingresan a la cavidad oral a través de varias fuentes, incluidas las tres glándulas salivales principales, el fluido de la grieta gingival y las células epiteliales orales descamadas. La mayoría de los ARNm de la saliva parecen estar presentes como formas parcialmente degradadas, que mantienen su estabilidad en la saliva a través de su asociación con macromoléculas no identificadas.
- El uso de un biomarcador es importante, ésta es una característica que se mide como indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas a una exposición o intervención.
- Los biomarcadores salivales proteómicos están involucrados en la patogenia de OSCC, según estudios se identificaron IL6 e IL8 como biomarcadores adecuados

para la detección temprana de OSCC; estos se proponen como adecuado para la validación clínica como herramientas de detección y detección temprana.

- La detección temprana es la clave para mejorar la supervivencia de los pacientes con cáncer oral. Se ha demostrado que la saliva, un biofluido local para el cáncer oral, alberga biomarcadores proteómicos y transcriptómicos clínicamente discriminatorios. Los microARN salivales existen y pueden usarse clínicamente para detectar el cáncer oral. Es de esta manera, como investigaciones recientes se han centrado en la utilidad potencial de los microARN (miARN) para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de la respuesta al tratamiento en el cáncer.

### **Recomendaciones**

Se debe enfatizar la importancia de realizar un diagnóstico, con un equipo multidisciplinario, así como observar de manera minuciosa, a alguna neoplasia que pueda conllevar a un carcinoma de células escamosas.

El especialista debe orientar al paciente con respecto a los factores de riesgo, y los que éstos pueden desencadenar.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2009; 45:309-16. Disponible en: [ [Links](#) ]
2. American Dental Association. Cáncer Oral - Cáncer de Boca. Instituto Nacional de Investigación Dental y Cranofacial; 2019. Disponible en: <https://www.nidcr.nih.gov/espanol/temas-de-salud/cancer-oral>
3. Kaur J, Jacobs R, Huang Y, Salvo N, Politis C. Salivary biomarkers for oral cancer and pre-cancer screening: a review. *Clinical oral investigations*. 2018; 22(2): 633–640. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29344805/>
4. JS Yu et al., Biomarcadores de proteína de saliva para detectar carcinoma de células escamosas orales en una población de alto riesgo en Taiwán. *proc. nacional Academia ciencia EE.UU.* **113**, 11549–11554 (2016).
5. Ishikawa S, Sugimoto M, Kitabatake K, Sugano A, Nakamura M, Kaneko M, Ota S, Hiwatari K, Enomoto A, Soga T, Tomita M, Iino M. Identification of salivary metabolomic biomarkers for oral cancer screening. *Scientific reports*. 2016; 1(6): 31520. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27539254/>
6. Chattopadhyay I, Panda M. Recent trends of saliva omics biomarkers for the diagnosis and treatment of oral cancer. *Journal of oral biosciences*. 2019; 61(2): 84–94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31109866/>
7. Eftekhari A, Hasanzadeh M, Sharifi S, Dizaj S, Khalilov R, Ahmadian E. Bioassay of saliva proteins: The best alternative for conventional methods in non-invasive diagnosis of cancer. *International journal of biological macromolecules*, 2019; 1(124): 1246–1255. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30513307/>
8. Tamayo-Cabeza Guillermo, Madera-Anaya Meisser, González-Martínez Farith. El cáncer bucal y su relación con la proteína translocadora mitocondrial de 18kda. *CES odontol.* 2017; 30(1):17-29. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-971X201700100003&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-971X201700100003&lng=en).
9. Mateo A, Somacarrera M. Cáncer oral: genética, prevención, diagnóstico y tratamiento. revisión de la literatura. *Avances en Odontología*,

2015;31(4):247–259. Disponible en: <https://doi.org/10.4321/s0213-12852015000400002>

10. Lingen MW, Kalmarr JR, Karrison T, Serbit PM. Critical evaluation of diagnostic aids for the detection of oral cancer. *Oral Oncol* 2008;44 (1):10-22. Disponible en: [ [Links](#) ]

11. Bugshan A, Farooq I. Oral squamous cell carcinoma: metastasis, potentially associated malignant disorders, etiology and recent advancements in diagnosis. *F1000Research*. 2020 Apr 2; 9:229.

12. Chimenos E, Font I, López J. Oral cancer risk and molecular markers. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2004;9(5):381-4:77-80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15580114/>

13. Ley sobre el Derecho de Autor 1993. *Pub. Gaceta Oficial N° 4.638 Extraordinario*. Caracas, Venezuela (Oct. 01, 1993).

14. Hernández S, Fernández C, Baptista L. *Metodología de la investigación*. 5ª Edición. México: Mc Graw Hill Interamericana Editores; 2015.

15. Oral and Oropharyngeal Cancer - Stages and Grades [Internet]. *Cancer.net*. 2012. Available from: <https://www.cancer.net/cancer-types/oral-and-oropharyngeal-cancer/stages-and-grades>

16. Risk Factors for Oral Cavity and Oropharyngeal Cancers [Internet]. *www.cancer.org*. [cited 2022 Apr 15]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/oral-cavity-and-oropharyngeal-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html#:~:text=Tobacco%20and%20alcohol%20use&text=Most%20people%20with%20these%20cancers>

17. Chamoli A, Gosavi AS, Shirwadkar UP, Wangdale KV, Behera SK, Kurrey NK, et al. Overview of oral cavity squamous cell carcinoma: Risk factors, mechanisms, and diagnostics. *Oral Oncology*. 2021 Oct;121:105451. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34329869/>

18. 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. *International Journal of Cancer*. 2014 Jul 7; 136(4):904–14.

19. Juan CMGS, Rodríguez MSS, Milá JMG. Algunas consideraciones sobre etiología y fisiopatogenia del carcinoma epidermoide bucal. *MediSur* [Internet].

[cited 2022 Apr 15];16(1):63–75. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/1800/180061480010/html/>

20. Ganesh D, Sreenivasan P, Öhman J, Wallström M, Braz-Silva PH, Giglio D, et al. Potentially Malignant Oral Disorders and Cancer Transformation. *Anticancer Research* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2022 Apr 15];38(6):3223–9. Disponible en: <https://ar.iiarjournals.org/content/38/6/3223>

21. Moreno MEG, Valdés ENS, Carrillo EL, Morales AH, Enríquez UV, Solano VEF, et al. Carcinoma oral de células escamosas, gravedad del diagnóstico tardío: reporte de caso y revisión de la literatura. *CIENCIA ergo-sum, Revista Científica Multidisciplinaria de Prospectiva* [Internet]. 2021 [cited 2022 Apr 15];28(3). Disponible en: [https://www.redalyc.org/journal/104/10467404016/html/#redalyc\\_10467404016\\_ref9](https://www.redalyc.org/journal/104/10467404016/html/#redalyc_10467404016_ref9)

22. García Moreno ME, Salmerón Valdés EN, Lara Carrillo E, Hernández Morales A, Velázquez Enríquez U, Flores Solano VE, et al. Carcinoma oral de células escamosas, gravedad del diagnóstico tardío: reporte de caso y revisión de la literatura. *CIENCIA ergo-sum*. 2021 Oct 13;28(3).

23. BOZA Y., 2017: Carcinoma oral de células escamosas diagnosticado precozmente: Reporte de caso y revisión de literatura.-*ODOVTOS-Int. J. DentalSc.*, 19-1 (January-April): 43-50.

24. Risk Factors for Oral Cavity and Oropharyngeal Cancers [Internet]. [www.cancer.org](https://www.cancer.org/cancer/oral-cavity-and-oropharyngeal-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html#:~:text=Tobacco%20and%20alcohol%20use&text=Most%20people%20with%20these%20cancers). Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/oral-cavity-and-oropharyngeal-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html#:~:text=Tobacco%20and%20alcohol%20use&text=Most%20people%20with%20these%20cancers>

25. Etapas del cáncer de orofaringe y de cavidad oral [Internet]. [www.cancer.org](https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-orofaringe-y-de-cavidad-oral/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/clasificacion-por-etapas.html). [cited 2022 Apr 15]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-orofaringe-y-de-cavidad-oral/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/clasificacion-por-etapas.html>

26. Salvatierra Cáceres E., Salinas Rodríguez J., Hidalgo Rivas A., Sánchez Astorga M.. Capacidad diagnóstica de los biomarcadores salivales interleucinas 6 y 8 para el diagnóstico de carcinoma de células escamosas de cavidad oral. *AvOdontostomatol* [Internet]. 2017 Abr [citado 2022 Abr 16] ; 33( 2 ): 67-75. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0213-12852017000200003&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852017000200003&lng=es).

27. Rhodus NL, Ho V, Miller CS, Myers S, Ondrey F. NF- $\kappa$ B dependent cytokine levels in saliva of patients with oral preneoplastic lesions and oral squamous cell carcinoma. *Cancer Detection and Prevention*. 2005 Jan; 29(1):42–5.
28. Korostoff A, Reder L, Masood R, Sinha UK. The role of salivary cytokine biomarkers in tongue cancer invasion and mortality. *Oral Oncology*. 2011 Apr; 47(4):282–7.
29. St. John MAR, Li Y, Zhou X, Denny P, Ho C-M, Montemagno C, et al. Interleukin 6 and Interleukin 8 as Potential Biomarkers for Oral Cavity and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery* [Internet]. 2004 Aug 1 [cited 2019 Nov 18]; 130(8):929. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/fullarticle/647940>
30. Khyani IAM, Qureshi MA, Mirza T, Farooq MU. Detection of interleukins-6 and 8 in saliva as potential biomarkers of oral pre-malignant lesion and oral carcinoma: A breakthrough in salivary diagnostics in Pakistan. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2022 Apr 16]; 30(3):817–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28653927/>
31. Aro K, Kaczor K, Carreras C. Salivaomics in oral cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2019 [citado 2022 Abr 16]; 27(2):91-97. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28754712/>
32. Rapado Ó, López R, López J, Triana G, Muínelo L, Suárez M. Cell-Free microRNAs as Potential Oral Cancer Biomarkers: From Diagnosis to Therapy. *Cells* [Internet]. 2019 [citado 2022 Abr 16]; 8(12):1653. Disponible en: 10.3390/cells8121653.
33. Mazumder S, Datta S, Ray JG, Chaudhuri K, Chatterjee R. Liquid biopsy: miRNA as a potential biomarker in oral cancer. *Cancer Epidemiol* [Internet]. 2019 [citado 2022 Abr 16]; 58:137-145. doi: 10.1016/j.canep.2018.12.008.
34. Lu Z, He Q, Liang J, Li W, Su Q, Chen Z. miR-31-5p es un biomarcador circulante potencial y un objetivo terapéutico para el cáncer oral. *Ácidos nucleicos Mol Ther* [Internet]. 2019 [citado 2022 Abr 16]; 16(1):471–480. doi: 10.1016/j.omtn.2019.03.012.
35. Khurshid Z, Zafar M, Khan R, Najeeb S, Slowey P, Rehman I. Role of Salivary Biomarkers in Oral Cancer Detection. *Adv Clin Chem* [Internet]. 2018 [citado 2022 Abr 16]; 86(1):23-70. Doi

36.

37. Yu T, Ma P, Wu D, Shu Y, Gao W. Funciones y mecanismos de microRNA-31 en cánceres humanos. *Farmacéutico biomédico*[Internet]. 2018[citado 2022 Abr 16]; 108(1):1162–1169. doi: 10.1016/j.biopha.2018.09.132.

38. Scholtz B, Horváth J, Tar I, Kiss C, Márton I. Salivary miR-31-5p, miR-345-3p, and miR-424-3p Are Reliable Biomarkers in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma. *Pathogens* [Internet]. 2022 [citado 2022 Abr 16];11(2):229. doi: 10.3390/pathogens11020229.

39. Kumari P, Syed SA, Wahid M, Qureshi MA, Kumar R. Expresión de miR-31 en biopsia líquida de saliva en pacientes con carcinoma oral de células escamosas. *J Taibah Univ Med Sci*. 2021 22 de abril; 16 (5): 733-739. doi: 10.1016/j.jtumed.2021.03.007. PMID: 34690655; PMCID: PMC8498719.

40. Lin X, Wu W, Ying Y, Luo J, Xu X, Zheng L, Wu W, Yang S, Zhao S. MicroRNA-31: a pivotal oncogenic factor in oral squamous cell carcinoma. *Cell Death Discov*[Internet]. 2022 [citado 2022 Abr 16];8(1):140. doi: 10.1038/s41420-022-00948-z.

41. Al Rawi N, Elmabrouk N, Abu Kou R, Mkadmi S, Rizvi Z, Hamdoon Z. El papel del microARN salival expresado diferencialmente en el carcinoma oral de células escamosas. Una revisión sistemática *Arch Oral Biol*[Internet]. 2021 [citado 2022 Abr 16];125:105108. doi: 10.1016/j.archoralbio.2021.105108.

42. Mehdipour, M, Shahidi, M., Manifar, S. et al. Relevancia diagnóstica y pronóstica de los niveles salivales de microARN-21, -125a, -31 y -200a en pacientes con líquen plano oral: un breve informe. *Oncol celular* [Internet]. 2018 [citado 2022 Abr 16]; 41, 329–334. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13402-018-0372-x>

43. Monnaka VU, Hernandez C, Heller D, Podgaec S. Overview of miRNAs for the non-invasive diagnosis of endometriosis: evidence, challenges and strategies. A systematic review. *einstein* (São Paulo). [Internet]. 2021[citado 2022 Abr 16]; 19(1):eRW5704. Disponible en: 10.31744/einstein\_journal/2021RW5704

44. Shahidi M, Jafar S, Barati M, Mahdipour M, Gholami M. Valor predictivo del microARN-320a salival, el receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular, la CRP y la IL-6 en la progresión del líquen plano oral. *Inflamofarmacología*[Internet]. 2017 [citado 2022 Abr 16]; 25(1): 577–583. Disponible en

<https://doi.org/10.1007/s10787-017-0352-1>

45. Greither T, Vorwerk F, Kappler M, Bache M, Taubert H, Kuhnt T, Hey J, Eckert A. MiR-93 y miR-200a salivales como biomarcadores posradioterapia en carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. *Informes de oncología*, [Internet]. 2017 [citado 2022 Abr 16]; 38, 1268-1275. Disponible en: <https://doi.org/10.3892/or.2017.5764>
46. Gissi DB, Morandi L, Gabusi A, Tarsitano A, Marchetti C, Cura F, Palmieri A, Montebugnoli L, Asioli S, Foschini MP, Scapoli L. A Noninvasive Test for MicroRNA Expression in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018 [citado 2022 Abr 16]; 19(6):1789. Disponible en: [10.3390/ijms19061789](https://doi.org/10.3390/ijms19061789).
47. Deutsch F, Khoury S, Sunwoo JB, Elliott M, Tran N. Application of salivary noncoding microRNAs for the diagnosis of oral cancers. *Head Neck* [Internet]. 2020 [citado 2022 Abr 16]; 42(10):3072-3083. Disponible en: [10.1002/hed.26348](https://doi.org/10.1002/hed.26348).
48. Fang C., Li Y. Aplicaciones prospectivas de microARN en el cáncer oral. *Oncol Lett* [Internet]. 2019 [citado 2022 Abr 16]; 18 (4):3974–3984. Disponible en: [10.3892/ol.2019.10751](https://doi.org/10.3892/ol.2019.10751).
49. Jayaraj R, Kumaraswamy C, Raymond G, Ravishankar Ram M, Govind SK, Chandramoorthy HC, Shaw P. Diagnostic implication of miRNAs in Liquid Biopsy for Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC): Clinical validity and interpretation. *Oral Oncol* [Internet]. 2020 [citado 2022 Abr 16]; 109:104634. Disponible en: [10.1016/j.oraloncology.2020.104634](https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104634).
50. Ghizoni J, Nichele R, de Oliveira, M.T. et al. La utilización de la saliva como herramienta de diagnóstico precoz del cáncer bucal: microARN como biomarcador. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2020 [citado 2022 Abr 16]; 22(1): 804–812. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02210-y>
51. Pires M, Pires B, Lage da Rocha M, Napolitano G, Da Veiga M. Biomarcadores salivales del carcinoma de células escamosas. *International Journal of Science Dentistry* [Internet]. 2022 [citado 2022 Abr 16]; 1(57). Disponible en: <https://doi.org/10.22409/ijosd.v1i57.50960>