



LESIONES POR IRRITACIÓN MECÁNICA CRÓNICA Y SU RELACIÓN CON TRASTORNOS ORALES POTENCIALMENTE MALIGNOS

Eric Martínez Cruz
Andrés Alvarado Julio
Elsy Lorena Jerez Paredes

LESIONES POR IRRITACIÓN MECÁNICA CRÓNICA Y SU RELACIÓN CON TRASTORNOS ORALES POTENCIALMENTE MALIGNOS

Autores

Eric Martínez Cruz

Andrés Alberto Alvarado Julio

Elsy Lorena Jerez Paredes

Colaboradores:

Darena Morales

Dayra Ibañez

Erick Perdomo

Esteban Morales

Félix Correa

Giorgio Colucci

Guido Esquivel

Ismael Vergara

Jorge Estrada

Mario Barría

Marta Corró

Nadia Castillo

Pedro Contreras

Vilma Gómez

Centro Odontológico y Maxilofacial Kupid

Departamento de Instalaciones y Servicios de Salud a la Población

(MINSA)

Departamento de Salud Bucal (MINSA)

MINISTERIO DE SALUD

Dr. Luis Francisco Sucre

Ministro de Salud

CAJA DEL SEGURO SOCIAL

Dr. Enrique Lau Cortés

Director General

DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD

Dra. Melva Cruz

DIRECCIÓN EJECUTIVA NACIONAL DE LOS SERVICIOS Y
PRESTACIONES DE SALUD

Dr. Alex González.

DPTO. DE SALUD Y ATENCIÓN INTEGRAL A LA POBLACIÓN

Dra. Geni Hooker

DEPARTAMENTO NACIONAL DE SALUD BUCAL

Dra. Esmeralda Martínez (MINSA)

DEPARTAMENTO NACIONAL DE ODONTOLOGÍA.

Dra. Sandra Rodríguez de Cerrud (C.S.S)

INSTITUCIONES PARTICIPANTES



MINISTERIO
DE SALUD



AUTORES



Dr. Eric Martínez Cruz

- Grado de Odontólogo, Colegio Odontológico Colombiano (Bogotá Colombia)
- Especialista en Patología y Cirugía Oral, Colegio Odontológico Colombiano.
- Funcionario de la Caja del Seguro Social con asignación al Ministerio de Salud de Panamá
- Miembro de la comisión interinstitucional MINS/CSS para los Diseños de Guías de Práctica Clínica.
- Co-investigador del Proyecto Metacéntrico para la Prevención del Cáncer Bucal en Latinoamérica.
- Miembro de la Academia Colombiana de Patología Oral (ACPO).
- Facilitador y colaborador del Proyecto de detección temprana de Lesiones Potencialmente malignas, estudio de Cáncer Bucal (diagnóstico y prevención) en la Comisión Interinstitucional y se encuentra asignado al Ministerio de Salud para el estudio del Cáncer Bucal en Panamá.



Dr. Andrés Alberto Alvarado Julio

- Grado de Doctor en Cirugía Dental. Universidad de Panamá.
- Maestría en Dirección Estratégica, Especialidad: Gerencia. Módulo: Organizaciones de Salud. Universidad Internacional Iberoamericana (Arecibo, Puerto Rico).
- Especialista en Patología Oral y Medios Diagnósticos. Universidad El Bosque (Bogotá D.C., Colombia).
- Especialización en Docencia Superior. Universidad Especializada de la Américas (Panamá- Campus Central).
- Docente Universitario. Departamento de Estomatología; Facultad de Odontología, Universidad de Panamá.
- Funcionario en el Ministerio de Salud de Panamá como Especialista en Patología Oral.
- Miembro de la Asociación Odontológica Panameña (AOP) y Asociación Colombiana de Inmunología (ACOI).



Dra. Elsy Lorena Jerez Paredes

- Grado de Odontólogo. Universidad de Los Andes. Venezuela
- Especialista en Periodoncia. Universidad Nacional de Panamá
- Magister en Periodoncia. Universidad Nacional de Panamá
- Fellowship en Periodoncia. Texas A&M University. Dallas, Estados Unidos
- Diplomado en Cirugía Bucal. Universidad de Los Andes.
- Diplomado en Docencia Universitaria. Universidad de Los Andes.
- Docente Universitario de Periodoncia, Clínica Integral del Adulto e Investigación Aplicada. Universidad Interamericana de Panamá.
- Miembro de la Federación Europea de Periodoncia (EFP), de la Asociación Odontológica Panameña (AOP) y de la Sociedad Panameña de Periodoncia.
- Investigadora en MIS Technology Panamá.
- Miembro MEET, MIS

DEDICATORIA / AGRADECIMIENTOS

Este libro está dedicado a todos los profesionales de la medicina y odontología para fortalecer el conocimiento académico y el ejercicio clínico diario.

Agradecemos a nuestros familiares, amigos, colegas, al Ministerio de Salud de Panamá y a la Caja del seguro Social.

A todos ustedes, gracias.

Los Autores

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

Prólogo	X
Introducción	XI
Capítulo 1. Inflamación	1
Generalidades y mecanismos de inflamación	
Mecanismo de acción de la inflamación y el trauma crónico	
Mediadores inflamatorios	
Inflamación y cancerogénesis	
Patogénesis de la inflamación y el proceso de cancerogénesis	
Capítulo 2. Principales irritantes mecánicos crónicos orales	18
Hábitos parafuncionales y maloclusión dental	
Factores periodontales	
Factores protésicos	
Capítulo 3. Lesiones orales por irritación mecánica crónica	40
Lesiones reactivas de la cavidad oral	
Hiperplasia fibrosa focal (fibroma por irritación ó fibroma traumático)	
Hemangioma capilar lobular (granuloma piógeno)	
Hiperplasia fibrosa inflamatoria (<i>épulis fissuratum</i>)	
Granuloma periférico de células gigantes	
Fibroma osificante periférico	
Otras lesiones de la mucosa oral por irritación mecánica crónica.	
Úlceras orales	
Estomatitis aftosa recurrente	
Úlcera eosinofílica	
Úlcera traumática	
<i>Morsicatio buccarum</i>	
<i>Morsicatio linguarum</i>	

Fenómeno de extravasación mucosa (mucocele)
Neuroma traumático

Lesiones modificadas por la irritación mecánica crónica.
Lesiones ampollares
Pénfigo
Pénfigo vulgar
Pénfigo paraneoplásico
Penfigoide de las membranas mucosas

Capítulo 4. Trastornos orales potencialmente malignos y el desarrollo de carcinoma oral de células escamosas **75**

Trastornos orales potencialmente malignos (TOPM)
Leucoplasia
Eritroplasia
Liquen plano oral
Hiperqueratosis friccional
Displasia epitelial
Carcinoma oral de células escamosas
Carcinoma adenoideo quístico

Capítulo 5. Inmunidad y cáncer oral **111**

Alteración genómica y vigilancia inmunológica
Microambiente tumoral
Biomarcadores e impacto en la inmunoterapia contra el cáncer oral

Índice Tablas **122**

Índice de Figuras **123**

Índice de Abreviaturas **130**

PRÓLOGO

El presente texto busca analizar las lesiones orales por irritación mecánica crónica entendiendo su capacidad de evolución a trastornos potencialmente malignos en cavidad bucal.

Se ha realizado una selección concisa de la información alusiva al tema de estudio a fin de que el lector pueda a lo largo de estas líneas, comprender los conceptos que, con sustento científico, hemos compilado. Esta obra es el resultado del esfuerzo y compromiso que como autores sentimos ante la importancia del conocimiento, prevención, diagnóstico, plan de tratamiento y pronóstico de las lesiones en cavidad oral; asimismo, deseamos ofrecer una herramienta valiosa que pueda brindar respuestas a los profesionales de salud.

Esperamos que esta contribución enriquezca a nuestras instituciones y profesionales.

INTRODUCCIÓN

Podemos definir el trauma crónico como el resultado de una acción repetitiva de una acción mecánica de un agente que actúa intraoral, y que produce una noxa del tejido (Piemonte y cols. 2018).

La irritación mecánica crónica desempeña un papel importante en el proceso de carcinogénesis oral, produciendo cambios importantes en la morfología celular, en el microambiente tumoral y más específicamente en su ADN, modificando el epitelio oral (Pérez y cols., 2005).

Los procesos que participan en una neoplasia son complejos y se ven involucrados factores de riesgo ya conocidos que participan en multietapas, con aspectos genéticos y epigenéticos.

También se ven involucrados procesos inflamatorios que por la participación de citocinas proinflamatorias favorecen la angiogénesis, la metástasis y la transición Epitelio-Mesénquima en este proceso, además factores de crecimiento como el Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) que se destaca cuando entra en sobreexpresión y que incrementarían un aumento del proceso tumoral, y cambios del microambiente.

Factores que pueden producir irritación mecánica crónica en la cavidad oral, como dientes defectuosos o fracturados, mal posición dental, restauraciones defectuosas o desbordantes, prótesis con retenedores o flancos filosos, incrementan el riesgo de una transformación maligna del tejido.

Otros factores que se destacan son los hábitos parafuncionales, como el *Murssicatio Bucarum*, el *Mursicatio Linguarum* y la succión de la mucosa, todos ellos de manera individual o en conjunto pueden causar irritación crónica con sus consecuentes daños al tejido.

Conviene conocer que el 15% de los cánceres de cabeza y cuello son atribuibles a una inflamación crónica, del cual el 5% podría transformarse en trastornos orales potencialmente malignos (Pires y cols., 2020)

Revisamos en este libro lesiones modificadas por la irritación mecánica crónica como son las enfermedades ampollares, leucoplasias, eritroplasias, eritroleucoplasias, liquen plano oral, reacción liquenoide y neoplasias como el carcinoma adenoideo quístico. Y no menos importante la microbiota asociada al proceso de carcinogénesis, consideramos, que tiene importante relevancia, y que para el clínico le será de gran utilidad, tomando como punto de interés que al producirse descamación del epitelio por el trauma se produce un desequilibrio del microbioma oral y el sitio de daño se convierte en la ubicación ideal para la agregación bacteriana, logrando de esta forma que se produzcan mecanismos que influyen en la patogénesis del cáncer.

Esta investigación se plantea con los siguientes objetivos:

- Facilitar el descubrimiento, reconocimiento y diferenciación por parte del odontólogo del primer nivel de atención del sistema sanitario, frente a el trauma crónico de la mucosa oral producido por un irritante mecánico.
- Identificar lesiones orales más comunes asociadas a irritación mecánica crónica, orientar el diagnóstico certero de estas lesiones y su diagnóstico clínico diferencial.
- Comprensión de los procesos de inflamación crónica, entendiendo que pueden incrementar el riesgo de cáncer por las modificaciones que ocurren en el ADN celular y microambiente tumoral.

Este trabajo se presenta como una herramienta de ayuda en la toma de decisión para lograr mejores resultados en los tratamientos, para así ampliar el conocimiento de los profesionales de medicina y odontología en cuanto a la detección y diferenciación de lesiones producidas por irritantes mecánicos crónicos que puedan estar en un momento asociadas a lesiones orales potencialmente malignas, de tal forma que se pueda diagnosticar y tratar precozmente.

Se busca contribuir de manera interinstitucional al fortalecimiento académico de los profesionales de la salud en el área de prevención, diagnóstico precoz y tratamiento de lesiones orales potencialmente malignas.

CAPÍTULO 1

INFLAMACIÓN

Generalidades y mecanismos de inflamación

La inflamación es un mecanismo esencial en la salud y la enfermedad humana. La primera descripción de la inflamación por parte del romano Cornelius Celsus en el siglo I definió los síntomas clínicos de las enfermedades inflamatorias. Se identificaron cuatro signos cardinales de inflamación: *rubor et tumor cum calore et dolore* (enrojecimiento e hinchazón con calor y dolor). El desarrollo de la enfermedad se definió como un desequilibrio de los cuatro signos cardinales. En 1858, las investigaciones de Rudolph Virchow sobre la base celular de la patología llevaron a la inclusión de un signo cardinal adicional, *functio laesa* (pérdida de función). Los estudios posteriores incluyeron la teoría de los gérmenes de la enfermedad a fines del siglo XIX, propuesta por Robert Koch y Louis Pasteur, que identificaba a los microorganismos como los principales inductores de la respuesta inflamatoria aguda. (Freire y cols 2013; Majno y cols 1975; Majno y cols 2004)

La inflamación se inicia como una respuesta protectora a los desafíos con patógenos o cuerpos extraños, o lesiones experimentadas por los tejidos del huésped. Este proceso se caracteriza por dilatación vascular, mayor permeabilidad de los capilares, aumento del flujo sanguíneo y reclutamiento de leucocitos. Los neutrófilos se encuentran entre los primeros respondedores leucocitarios en acumularse en el sitio inflamado. Estas células son cruciales como primera línea de defensa del sistema inmunológico innato debido a sus funciones fagocíticas y microbicidas. A continuación, las células mononucleares, los monocitos y los macrófagos entran en el sitio inflamatorio y limpian los restos celulares y los neutrófilos apoptóticos mediante fagocitosis sin prolongar la inflamación un proceso que no genera calor o fiebre. (Freire y cols 2013; Savill y cols 2002).

El proceso de inflamación tiene un componente local y otro sistémico. En el componente local participan células como Mac y PMNs y el endotelio vascular. El componente sistémico está a cargo de la activación de los sistemas del complemento, coagulación y quininas, así como por la generación de metaloproteinasas, metabolitos del ácido araquidónico y citocinas que, actuando sinérgicamente, producen vasodilatación localizada e incremento de la permeabilidad capilar, para facilitar el paso a los tejidos de líquidos, células y moléculas. Localmente, la inflamación genera edema y calor, que se acompañan de rubor si es en una zona superficial. La activación del sistema de las quininas produce dolor. El componente sistémico se caracteriza por fiebre, leucocitosis y producción por el hígado de un grupo de proteínas conocidas como de la fase aguda. Simultáneamente, hay aumento en la producción de varias hormonas que conducen a hiperglicemia e incremento del catabolismo proteico. Figura 1.

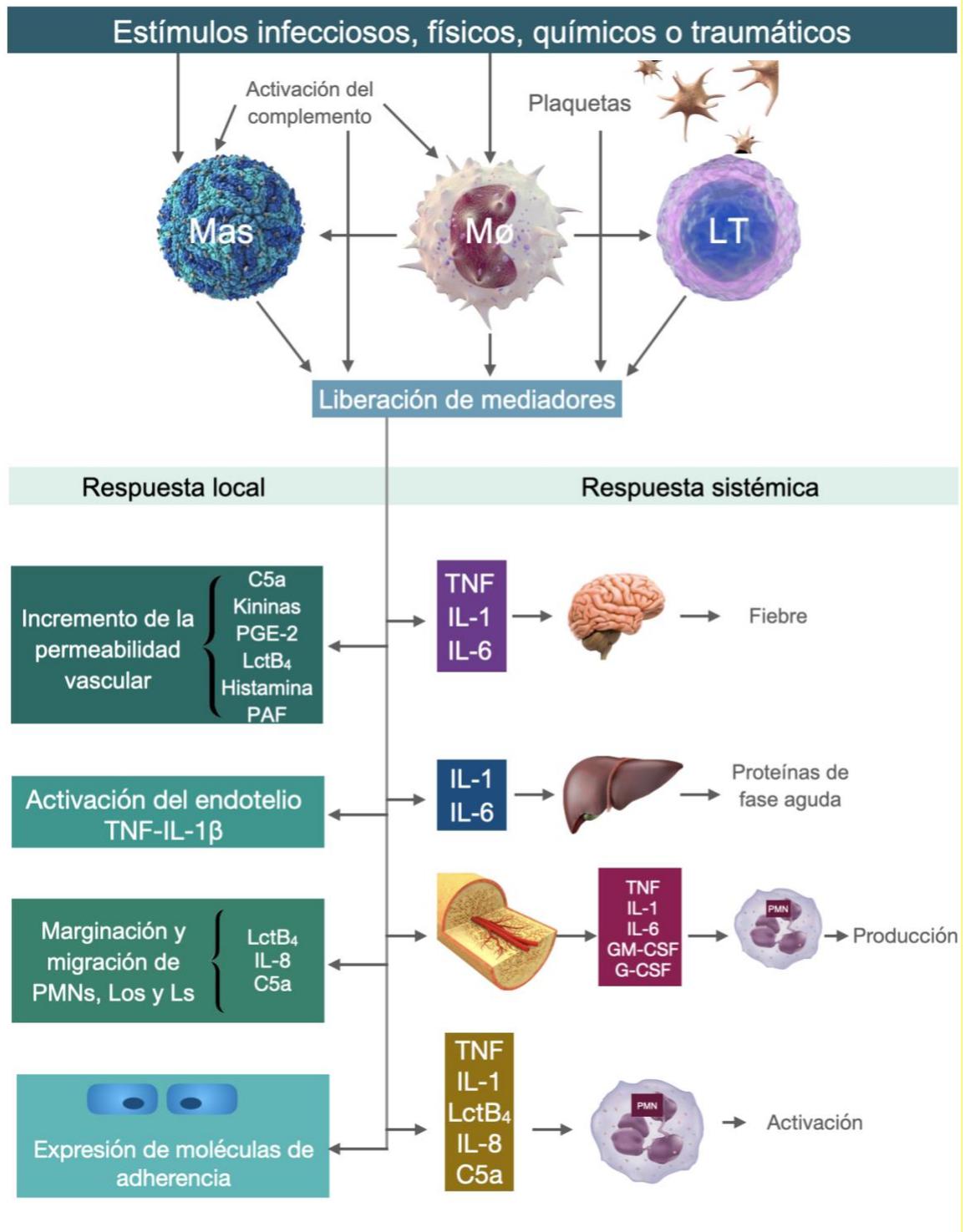


Figura 1. Componentes locales y sistémicos del proceso inflamatorio. Tomado de Rojas y cols. (2015) y modificado por los autores.

Aunque la respuesta inflamatoria es protectora, la falta de eliminación de los materiales nocivos producidos por los neutrófilos mediante la fagocitosis, la falta de eliminación de las células inflamatorias apoptóticas y el retraso de la apoptosis, caracterizan la lesión crónica y patológica. La eliminación incompleta de leucocitos de una lesión se observa en individuos susceptibles; la inflamación aguda no se resuelve y se desarrollan enfermedades crónicas y fibrosis. En consecuencia, la pérdida de resolución y la imposibilidad de devolver el tejido a la homeostasis da como resultado la destrucción mediada por neutrófilos y la inflamación crónica, que es una de las principales causas de las patologías inflamatorias. En los últimos años, se han identificado mediadores moleculares de la inducción de la inflamación (citocinas y quimiocinas) a medida que nuestra comprensión del proceso a nivel molecular ha evolucionado (Van Dyke 2007; Van Dyke y cols. 2003)

El tipo y el grado de respuesta inflamatoria activada depende de la naturaleza del desencadenante inflamatorio (bacteriano, viral o parasitario) y su persistencia. Los patógenos bacterianos son identificados por receptores de reconocimiento de patrones, como los receptores tipo Toll, que son expresados por macrófagos residentes en tejidos. La unión de receptores tipo Toll induce la producción de citocinas inflamatorias, quimiocinas y mediadores lipídicos proinflamatorios como las prostaglandinas. Estos mediadores inflamatorios son los principales actores en el establecimiento de una respuesta inflamatoria eficaz y en la eliminación de las bacterias. Los mediadores proinflamatorios, como la interleucina-1 beta, la interleucina-6, el factor de necrosis tumoral alfa y la prostaglandina E2 se producen localmente en los tejidos gingivales inflamados. Las infecciones virales inducen la producción de interferón alfa e interferón beta y la activación de linfocitos citotóxicos, mientras que los parásitos conducen a la producción de interleucina-4, interleucina-5 e interleucina-13 por mastocitos y basófilos. Las citocinas proinflamatorias en la circulación inducen leucocitosis y proteínas de fase aguda. Con la exposición continua, los antígenos solubles reaccionan con el anticuerpo específico circulante para formar complejos inmunes que amplifican aún más la inflamación en los sitios de deposición. (Freire y cols. 2013)

En una respuesta inflamatoria aguda clásica, los eventos celulares se activan temporalmente. Tras la exposición inicial, la exudación de proteínas aumenta y los neutrófilos se acumulan en el tejido inflamado. La infiltración de neutrófilos sigue una respuesta rápida de las células centinela presentadas en los tejidos en el momento de la lesión, incluidos los macrófagos y los mastocitos. La extravasación de neutrófilos en tejidos lesionados o infectados requiere adhesión a células endoteliales en los capilares, un proceso mediado por moléculas de superficie (selectinas e integrinas) en neutrófilos y por moléculas de adhesión intracelular y moléculas de adhesión de células vasculares en células endoteliales. Las selectinas hacen que los neutrófilos se enrollen a lo largo de la pared capilar y las integrinas median la unión firme, lo que permite la diapédesis transcelular de los neutrófilos al tejido infectado (Cotran y cols. 1964; Darveau y cols. 2010; Majno 2004; Freire y cols. 2013)

La detección de la respuesta inflamatoria por las células inmunes innatas y las células residentes desencadena la producción de mediadores que modulan el destino de la inflamación. Los neutrófilos, macrófagos, células dendríticas y mastocitos, producen proteínas de bajo peso molecular (citocinas) que controlan el inicio de la inflamación, su mantenimiento y regulan su amplitud y la duración de la respuesta. La regulación genética que conduce a la secreción de citocinas proinflamatorias de una variedad de células generalmente depende de la activación transcripcional por la proteína nuclear, factor nuclear-kappaB. Las vías reguladas por el factor nuclear kappaB, se activan mediante receptores de reconocimiento de patrones como el lipopolisacárido, a través de una vía de receptor tipo Toll. Las quimiocinas, son citocinas con funciones quimioatrayentes que inducen la migración de células al sitio de infección. Una vez que los leucocitos sanguíneos salen de un vaso sanguíneo, son atraídos por gradientes funcionales de factores quimiotácticos al sitio de la infección. Las quimiocinas son sintetizadas por una variedad de células, incluidas las células endoteliales, epiteliales y estromales, así como por los leucocitos (Hanada y cols. 2002; Rossi y cols. 2000; Zlotnik y cols. 2000).

Como defensores primarios, los neutrófilos transmigran a los tejidos en grandes cantidades para neutralizar los patógenos y promover la eliminación de desechos celulares y de otro tipo por fagocitosis. A medida que la lesión madura, los neutrófilos se acumulan en el tejido local y mueren por apoptosis (muerte celular programada). La acumulación inicial de neutrófilos es seguida por una segunda ola de infiltración celular, de fagocitos mononucleares (monocitos). La diferenciación de monocitos en macrófagos promueve la eliminación de neutrófilos apoptóticos y detritos mediante fagocitosis. Los macrófagos que han completado la eliminación de los neutrófilos apoptóticos se eliminan del tejido inflamado por agresión al sistema linfático o por apoptosis, mediante un proceso denominado eferocitosis. (Hanada y cols. 2002; Rossi y cols. 2000; Zlotnik y cols. 2000).

Esta regulación temporal de la inflamación requiere que este fenotipo celular conservado esté altamente regulado para eliminar la agresión original. La falta de resolución de la respuesta inflamatoria, o la activación continua de las respuestas, se vuelven perjudiciales para el tejido y, en consecuencia, se convierten en la lesión crónica que llamamos enfermedades inflamatorias (Freire y cols. 2013).

Mecanismo de acción de la inflamación y el trauma crónico

Los procesos inflamatorios crónicos están asociados al crecimiento, invasión y metástasis tumoral en la carcinogénesis.

El proceso inflamatorio aporta células al microambiente tumoral, como son los factores de crecimiento (EGF), que tiene efectos proliferativos, igualmente los fibroblastos y queratinocitos, al igual las células epiteliales que actúan sobre la matriz extracelular y factores de supervivencia celular que limitan y burlan la apoptosis al favorecer la angiogénesis y la metástasis con señales que alteran y activan la transición epitelio-mesénquima. La estirpe celular y demás características de este microambiente se desarrollarán en capítulos posteriores.

Existen algunas citocinas las cuales son liberadas por células en los procesos de inflamación aguda y crónica. Estas citocinas estimulan la instalación de procesos inflamatorios exacerbados en los tejidos y órganos, podemos mencionar algunas de ellas asociadas al proceso proinflamación. En el mecanismo del proceso inflamatorio se observaría la sobreexpresión de citocinas la IL-6,IL-8 la IL-1 y los factores de crecimiento que irán a favorecer el proceso de angiogénesis, metástasis tumoral y la transición epitelio–mesénquima, contribuyendo al proceso de transformación maligna de muchas neoplasias malignas.

Es importante mencionar para una mejor comprensión del papel que juegan las citocinas en un proceso inflamatorio:

1. Control de la respuesta inflamatoria local y sistémica.
2. Controlan la reparación tisular
3. Entran o forman parte de la defensa frente a infecciones virales
4. Trabajan en la respuesta inmune innata y específica.
5. Proliferan y regulan los linfocitos T y B.

Las citocinas han sido divididas en dos grandes grupos, proinflamatorias y las antiinflamatorias. Las citocinas proinflamatorias se mencionan las IL-1,IL-6,IL-8,TNF alfa y TGF-beta y las antiinflamatorias se mencionan IL-2, IL-12, IL-4, IL-10. Tabla 1.

Tabla 1. Principales citocinas proinflamatorias y su función en el proceso inflamatorio. Tomado de Rojas y cols.(2015)

TNF	<p>Estimula a los Møs para que produzcan citoquinas.</p> <p>Induce la síntesis de óxido nítrico (NO), factor activador de las plaquetas (PAF) y leucotrienos. Produce fiebre.</p>
IL-1β	<p>Estimula en los Møs y LsT la producción de citoquinas.</p> <p>Induce la expresión de moléculas de adherencia en el endotelio vascular y la generación de quimioquinas. Produce fiebre.</p>
IL-6	<p>Estimula la producción de citoquinas por parte de diferentes células.</p> <p>Induce en el hígado la producción de moléculas que incrementan la inflamación (proteínas de la fase aguda de la inflamación).</p>
IL-8	<p>Atrae PMNs hacia el endotelio vascular y orienta su paso a los tejidos, hacia el sitio de la agresión.</p>
IL-17	<p>La producen los LTh17 bajo el influjo de la IL-23 e incrementa la inflamación.</p>
IL-18	<p>Induce la producción de IFNγ por las NKs y LsT.</p>
IL-33	<p>Estimula a los LTh2 a producir IL-5.</p>

Estas citocinas proinflamatorias trabajan en la respuesta inmune innata de la inflamación y se comportan como un grupo de glicoproteínas muy ligadas a los procesos inflamatorios.

Su manejo biológico es a través de la actuación de los receptores de membrana ubicados en el interior de la célula, dando como resultado una cascada de reacciones bioquímicas dentro de la célula.

La citocinas IL-6 participa al igual que la IL-8 en la fase aguda de la inflamación y en la quimiotaxis celular llevando al sitio de la lesión leucocitos y neutrófilos para favorecer la fagocitosis. Esta IL-6 tiene la capacidad de estimular procesos biológicos como la producción de anticuerpos, induce a la angiogénesis, la permeabilidad vascular, la diferenciación de los osteoclastos, la hematopoyesis y la activación de las células T y B.

Explicaremos uno de los mecanismos en el cual la IL-6 por su naturaleza inflamatoria lo hace por el mecanismo de transactivación ,o transducción que es a través de este que induce a los fibroblastos a secretar colágeno y a liberar el Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF), aumentando así la permeabilidad vascular.

Para que se produzca el mecanismo de transactivación debe existir primero una unión de la IL-6/IL-6R en la superficie celular para que luego la IL-6R se asocie con una glicoproteína a la superficie celular conocida como gp130 .La activación de este complejo se da en células Diana como los fibroblastos.

En condiciones normales la IL-6 sus niveles en sangre son bajos mas no así los IL-6R que están elevados en la circulación, en el proceso inflamatorio ocurrirá lo contrario o sea un aumento de los niveles de IL-6.

La IL-6 actúa directamente en la inflamación crónica que se puede producir en patologías que sean producto de un irritante mecánico crónico. Por ejemplo en el desarrollo de un proceso tumoral la IL-6 actúa con un carácter pro-inflamatorio el cual crea un microambiente favorable para la etapa de progresión y metástasis debido a la permeabilidad vascular que lo asocia al mal pronóstico de la neoplasia.

Otra función que se le ha añadido a la IL-6, es que puede actuar como factor de crecimiento dependiendo del tipo de tumor, ejerciendo un efecto antiapoptótico y angiogénico.

Mediadores inflamatorios

El TGF Beta (Factor de crecimiento transformante Beta) es una citocina conocida como inmunomoduladora de los procesos inflamatorios ya que juega un papel importante inhibiendo o promoviendo la respuesta inflamatoria. Su sobreexpresión permite el desarrollo de la enfermedad cambiando el microambiente.

Su activación está ligada a desórdenes autoinmunes y procesos inflamatorios, ya que sus propiedades a bajas concentraciones actúan como pro- inflamatorio, y a altas concentraciones, actúa como anti- inflamatorio dependiendo del ambiente celular y del tejido, actuando particularmente en la morfogénesis del tejido y su reparación; es por eso que puede estar en el proceso de remisión de la lesión en la fase aguda.

Entre las propiedades pro-inflamatorias se pueden mencionar que se destacan el reclutar células T y neutrófilos en el sitio de inflamación.

También se ha sugerido que los neutrófilos ayudan a la formación de la úlcera después de formada la pápula y la actividad de los neutrófilos es mayor.

Estudios y análisis epidemiológicos realizados en pacientes con hábito de tabaquismo, han podido demostrar que no padecen de dichas úlceras, debido al engrosamiento o queratinización de la mucosa a causa el humo y sus componentes, metabolitos y nicotina del tabaco, reduciendo la actividad de las citocinas proinflamatorias.

Las citocinas pro-inflamatorias trabajan en la respuesta inmune innata o de inflamación y son un grupo de glicoproteínas que están ligadas a los procesos

inflamatorios. La respuesta inmune innata es o se comporta como la primera línea de defensa del huésped en la respuesta inmunitaria, brindando una respuesta temprana e inespecífica. Células como neutrófilos, actúan como células fagocitarias y el epitelio como barrera física con las propias citocinas. Su manejo biológico es a través de la actuación de receptores de membrana ubicados en el interior de la célula, dando como resultado una cascada de reacciones bioquímicas dentro de la célula.

Entre las citocinas importantes dentro del proceso proinflamatorio, se destacan la IL-8 la cual se le involucra en la quimiotaxis, al igual que la IL-6 que participan en la fase aguda inflamatoria.

Su actuación o su proceso de quimiotaxis es transportar leucocitos, neutrófilos, y mastocitos, al sitio de la lesión para favorecer y estimular la fagocitosis local, esta actuación es un arma conocida como de doble filo en las infecciones y las enfermedades autoinmunes como la estomatitis aftosa recurrente, ya que el mismo cuerpo logra pensar que sus propios tejidos son invasores respondiendo con la producción de las úlceras.

Inflamación y carcinogénesis

La vinculación entre el cáncer y la inflamación está determinada por factores que al asociarse, pueden potenciar la expresión de los genes que se involucran en la regulación y en la producción de los mediadores de la inflamación y que también se asocian con la supervivencia y proliferación de las células cancerosas. Cuando las células normales se transforman este proceso es conocido como carcinogénesis, y esa transformación se dará por cambios en el material genético de la célula, que ha sufrido por factores intrínsecos o extrínsecos en multietapas, el cual produce un proceso inflamatorio que estimulará el crecimiento tumoral y oncogénico.

La transformación maligna del tejido comprometido va por vías activadas por una inflamación crónica que pueden ser estimuladas o provocadas por enfermedad inmunosupresora, infecciones crónicas, y tejidos con lesiones tisulares repetitivas.

En estado inflamatorio exagerado, las células cancerosas promueven el crecimiento, la invasión y metástasis a los tejidos. Para que estos eventos se den deben aparecer alteraciones específicas que lo promuevan. Los denominados "Sellos de células neoplásicas" propuestos por Hanahan-Weinberg (2000) en la publicación: The hallmarks of cancer cell.

Estos sellos de las células neoplásicas para poder existir necesitan inestabilidad genética o cualidad habilitante, esta inestabilidad genética se verá afectada por los mecanismos de reparación del ADN y por la pérdida de la función del gen supresor de tumor p53.

Las características de estos sellos son:

1. Alteración en la señal de crecimiento. Las células tumorales tienen capacidad de crecer con señales propias que promueven la proliferación, disminuyendo la apoptosis celular. Esto es producido por las mutaciones de los genes que participan en la vía de señalización, como los protooncogenes, que al mutar se convertirán en oncogenes, que pueden codificar oncoproteínas, facilitando el crecimiento celular.
2. Ausencia de señales inhibitorias del crecimiento. Dada por una serie de genes supresores de tumores que son proteínas que participan en la señalización para el crecimiento celular, y que actuarán directamente en la neoplasia. Uno de los más estudiados es el gen supresor p53.
3. Evasión de la Apoptosis. Este proceso se da por la existencia de estímulos antiapoptóticos y proapoptóticos que pueden ayudar a la progresión del tumor, y estos estímulos pueden ser internos o externos.

Los estímulos internos tienen la capacidad de limitar el crecimiento tumoral en las etapas tempranas y tardías cuando se inicia la metástasis tumoral.

Los estímulos externos tienen la capacidad de producir apoptosis y carencia del factor de crecimiento, con la disminución del oxígeno requerido por la célula.

4. Alteración en la reparación del ADN con inestabilidad genética.

El ADN celular está expuesto continuamente a factores que pueden inducir a un cambio en su estructura, entre los que se pueden mencionar, la radiación UV, el hábito del tabaquismo, el consumo de alcohol, la malnutrición y los procesos inflamatorios crónicos productos del trauma continuo entre otros.

Los daños que se producen a nivel genético aparecen en los micronúcleos de las células epiteliales, con una pérdida de cromatina de su núcleo, demostrando así la acción mutagénica. Esto nos dice que el aumento de micronúcleos es sugestivo de lesión precancerosa.

Sin embargo, las células poseen un sistema especializado para reparar los daños que puedan alterar su ADN, evitando así que se produzcan mutaciones en su ADN. Entre los mecanismos especializados de la reparación del ADN se mencionan la escisión de bases, la escisión de nucleótidos y la recombinación homóloga.

La escisión de nucleótidos tiene como función principal reconocer las distorsiones importantes que se pueden dar en la doble hélice del ADN.

La recombinación homóloga consiste en el reemplazo de la hebra del cromosoma dañado por uno no dañado.

5. Angiogénesis sostenida y metástasis. Esto quiere decir que en la progresión del tumor se formaran nuevos vasos sanguíneos, promovidos por factores de crecimiento endoteliales. De esta manera se producirá una vascularización del tumor y se logra también su crecimiento y metástasis.

Con la metástasis tumoral, la célula neoplásica tiene la capacidad de abandonar su sitio de origen para anidar en otro sitio, generando un nuevo tumor.

En la metástasis tumoral las nuevas células son muy heterogéneas y poseen muchas alteraciones genéticas que la van a facultar para lograr superar la

inhibición de crecimiento, que está dado por las uniones intercelulares que le proporciona la E.-Cadherina la cual impide la diseminación celular a distancia, a diferencia que las células tumorales que carecen de esa unión permitiendo su ubicación a distancia.

En la metástasis tumoral las células neoplásicas pierden sus características epiteliales debido a cambios que ocurren en su citoesqueleto.

Esa serie de cambios se le conoce como transición epitelio-mesénquima (TEM), es decir que la célula epitelial se convierte en célula mesenquimal, por lo cual las células pierden su polaridad que es como puede moverse en la matriz extracelular.

6. Promueven esos sellos la inflamación a través de vías de señalización que inducen a la expresión de las citocinas inflamatorias y enzimas en la vía de síntesis de prostaglandinas.
7. Evaden la respuesta inmunitaria.
8. Se convierten en células inmortales (Senescencia celular)

Se mencionan otros dos sellos que se unen a la lista ya existente, (la reprogramación epigenética no mutacional y el desbloqueo de la plasticidad fenotípica).

Patogénesis de la inflamación y el proceso de carcinogénesis

Como se mencionó anteriormente la inflamación es un sello de la célula neoplásica y puede existir una inflamación precancerosa y una inducida por el cáncer. Ya en el siglo XIX Virchow asoció una conexión entre el cáncer y la inflamación.

El proceso inflamatorio en la cancerogénesis está regulado por mediadores entre las que se mencionan IL-1 IL-6 IL-8, el factor de crecimiento tumoral Alfa (TGF alfa) el factor de crecimiento Beta (TGF beta) el factor de necrosis tumoral (TNF). los cuales son denominados citocinas.

Las citocinas desempeñan un rol importante y clave en el proceso inflamatorio, el cual está entre un balance de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias haciendo un efecto sinérgico sobre la inflamación.

El trauma crónico sobre la mucosa oral se comporta como una acción mecánica repetitiva que evita la remisión de la lesión, la cual provoca una alteración en la morfología y arquitectura de los tejidos.

Los estudios sugieren que la irritación mecánica crónica (IMC) producida por factores dentales y psicógenos pueden ser elementos importantes para la exposición de carcinógenos. El reconocimiento de la IMC producida por elementos en la cavidad oral, actuarán directamente sobre la mucosa y se comportan como un carcinógeno potencial, de tal manera también se reconoce que el proceso inflamatorio es un sello definitivo para la enfermedad.

Así ha sido demostrado por los estudios y resultados de Goertzen y cols. (2017) en la cual se evidencio que el proceso inflamatorio pasa por diversas etapas desde una hiperqueratosis a displasia y por último carcinoma.

Fanti y cols. (2013) establece también que el trauma constante puede ocasionar displasia y posterior cambio a neoplasia.

Por muchos investigadores se reconoce que un gran porcentaje de las neoplasia malignas están asociadas a células inflamatorias.

Virchow en 1863 hipotetizó por primera vez que el cáncer surge en sitios donde había inflamación planteando la teoría de irritación crónica, aunque en la actualidad existen investigadores que continúan debatiendo el tema, ya que no han encontrado suficientes evidencias concluyentes (Mantovani. 2001).

Por otra parte Steward y Harris (2000) proponen que un evento traumático puede causar que se active el crecimiento tumoral como resultado de la angiogénesis que está asociada a la liberación de factores de crecimiento y citocinas en el sitio del proceso tumoral.

Bradford Hill con su propuesta “La causalidad” la cual la asocia como una relación etiológica entre exposición y la aparición de un efecto secundario, toma relevancia considerando que el cáncer posee una etiología genética y epigenética, multifactorial y es monoclonal, considerándose entonces la IMC como un factor epigenético.

Perry y cols. (2015) realizaron una investigación donde involucraron 881 pacientes que desarrollaron cáncer oral en borde lateral de la lengua, siendo estas áreas sometidas a trauma crónico por piezas fracturadas y prótesis mal adaptadas, en mayor proporción que pacientes fumadores. Estas evidencias son determinantes para relacionar el trauma crónico como factor etiológico para desarrollo de carcinoma de células escamosas en la cavidad bucal, esto coincide con lo reportado por Piemonte y cols. (2010) en el estudio retrospectivo que incluyó 406 pacientes de ambos sexos cuyas edades estaban entre 18 y 80 años donde sugieren una asociación del trauma mecánico crónico con el cáncer bucal, sumados también a otros factores de riesgos como el tabaquismo y consumo de alcohol.

Otros autores como Castellarin y cols. (2014) también en su estudio retrospectivo, concluye que el trauma repetitivo de la mucosa es un factor de riesgo para el desarrollo del cáncer oral y Manoharan y cols. (2014) en su metaanálisis, también concluyen que las prótesis dentales mal adaptadas son un factor de riesgo para el desarrollo del cáncer bucal.

BIBLIOGRAFÍA

- Cotran, R., Majno, G. (1964). The delayed and prolonged vascular leakage in inflammation. I. Topography of the leaking vessels after thermal injury. *The American journal of pathology*, 45(2), 261–281.
- Freire, M. O., & Van Dyke, T. E. (2013). Natural resolution of inflammation. *Periodontology 2000*, 63(1), 149–164. <https://doi.org/10.1111/prd.12034>
- Majno G, Joris I. *Cells Tissues and Disease*. Osxford: Oxford University, 2004.
- Manoharan, S., Nagaraja, V. & Eslick, G.D. (2014). Illfitting dentures and oral cancer: A meta-analysis. *Oral Oncol*, 50, 1058-61
- Michaud DS, Kelsey KT, Papathanasiou E, Genco CA, Giovannucci E. Periodontal disease and risk of all cancers among male never smokers: an updated analysis of the Health Professionals Follow-up Study. *Ann Oncol*. 2016 May;27(5):941-7. doi: 10.1093/annonc/mdw028.
- Rossi, D., & Zlotnik, A. (2000). The biology of chemokines and their receptors. *Annual review of immunology*, 18, 217–242. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.18.1.217>
- Van Dyke, T. E., & Serhan, C. N. (2003). Resolution of inflammation: a new paradigm for the pathogenesis of periodontal diseases. *Journal of dental research*, 82(2), 82–90. <https://doi.org/10.1177/154405910308200202>
- Zlotnik, A., & Yoshie, O. (2000). Chemokines: a new classification system and their role in immunity. *Immunity*, 12(2), 121–127. [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(00\)80165-x](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(00)80165-x)

CAPÍTULO 2

PRINCIPALES IRRITANTES MECÁNICOS CRÓNICOS ORALES

Los irritantes mecánicos crónicos (IMC) con acción repetida y de baja intensidad causan un traumatismo sostenido sobre los tejidos de la cavidad oral, pudiendo estar asociada con un mayor riesgo de desarrollar cáncer oral debido a la inflamación sostenida y llegando a modificar el material genético de las células u otro mecanismo propuesto en el cual, el trauma crónico de la mucosa da como resultado inflamación, liberando así mediadores químicos como citocinas, prostaglandinas y factor de necrosis tumoral.

En relación a la asociación causa-efecto de algunos IMC podemos mencionar los aportes de Bradford Hill (1965), más conocido como criterios de Bradford, propone los siguientes criterios de causalidad, en relación a enfermedades no infecciosas, a continuación las mencionaremos:

1. **Fuerza de Asociación:** determinada por la estrecha relación entre la causa y el efecto adverso a la salud. La fuerza de asociación depende de la frecuencia relativa de otras causas.
2. **Consistencia:** la asociación causa-efecto ha sido demostrada por diferentes estudios de investigación, en poblaciones diferentes y bajo circunstancias distintas. Sin embargo, la falta de consistencia no excluye la asociación causal, ya que distintos niveles de exposición y demás condiciones pueden disminuir el efecto del factor causal en determinados estudios.
3. **Especificidad:** una causa origina un efecto en particular. Este criterio, no se puede utilizar para rechazar una hipótesis causal, porque muchos síntomas y signos obedecen a una causa, y una enfermedad a veces es el resultado de múltiples causas.

4. **Temporalidad:** obviamente una causa debe preceder a su efecto; no obstante, a veces es difícil definir con qué grado de certeza ocurre esto. En general, el comienzo de las enfermedades comprende un largo período de latencia entre la exposición y la ocurrencia del efecto a la salud.
5. **Gradiente Biológico (Relación dosis-respuesta):** la frecuencia de la enfermedad aumenta con la dosis o el nivel de exposición.
6. **Plausibilidad Biológica:** El contexto biológico existente debe explicar lógicamente la etiología por la cual una causa produce un efecto a la salud. Sin embargo, la plausibilidad biológica no puede extraerse de una hipótesis, ya que el estado actual del conocimiento puede ser inadecuado para explicar nuestras observaciones o no existir.
7. **Coherencia:** Implica el entendimiento entre los hallazgos de la asociación causal con los de la historia natural de la enfermedad y otros aspectos relacionados con la ocurrencia de la misma, como por ejemplo las tendencias seculares. Este criterio combina aspectos de consistencia y plausibilidad biológica.
8. **Evidencia Experimental:** es un criterio deseable de alta validez, pero rara vez se encuentra disponible en poblaciones humanas.
9. **Analogía:** se fundamenta en relaciones de causa-efecto establecidas, con base a las cuales sí un factor de riesgo produce un efecto a la salud, otro con características similares pudiera producir el mismo impacto a la salud.

Lazos y cols. en el año 2017 consideraron que se sabe cuándo hubo un irritante mecánico crónico (IMC) presente en la aparición de una lesión, tanto en mucosa clínicamente sana como empeorando una patología previamente diagnosticada, cuando se registran todas las siguientes condiciones:

1. Lesión clínica objetiva compatible con origen mecánico (p. ej., eritema, atrofia, ulceración, queratosis e hiperplasia) con evolución superior a un mes.
2. Factor mecánico presente antes de la aparición y/o modificación de las lesiones. Esto se ha establecido a través de la anamnesis.
3. El agente mecánico debe estar en contacto directo con la lesión, durante los movimientos funcionales/parafuncionales o en decúbito.

Piemonte y cols. (2018) por su parte también sugieren que la aparición de irritación mecánica crónica puede desempeñar un papel no sólo como un factor de riesgo de cáncer oral, sino que también podría considerarse como un trastorno potencialmente maligno de la mucosa oral.

Hábitos parafuncionales y maloclusión dental

La lesión crónica de la mucosa también por factores dentales puede deberse principalmente por:

- Dientes afilados o fracturado. Figura 2.
- Restauraciones sobreextendidas, ásperas o defectuosas.
- Presentación ectópica de dientes.



Figura 2. Carcinoma escamocelular. Lesión tumoral en borde lateral izquierdo de lengua, de base pediculada, superficie brillante, textura lisa con zonas irregulares, consistencia cauchosa. Asociación a factor irritante crónico dental y de maloclusión. Paciente no reportó fumar.

Nos encontramos con un diente afilado en el lugar correspondiente del arco alveolar, o también dientes extruidos que al hacer contacto de manera prematura y en ocasiones al estar en mal posición lesionan los tejidos como el carrillo, lengua y labio. Sin embargo, al revisar la literatura, no se identifican estudios que hayan analizado por separado la asociación entre el diente fracturado con bordes cortantes y el cáncer oral.

Los factores de disfunción hacen alusión a una alteración de la función fisiológica, como el parafuncional, que se refiere a hábitos diferentes a los rasgos fisiológicos como la masticación, la comunicación, la deglución o la respiración.

Los factores parafuncionales asociados con la IMC incluyen hábitos parafuncionales como:

- Morderse las mejillas
- Proyección lingual sobre los dientes anteriores
- Tics nerviosos debido a enfermedades con componente psiquiátrico.
- Deglución atípica
- Hábitos de succión.

Factores periodontales

El periodonto está formado por la encía y por el aparato de inserción que comprende el ligamento periodontal, hueso alveolar y cemento radicular, los cuales proporcionan el apoyo necesario para mantener los dientes en función. Estos tejidos están sujetos a cambios morfológicos y funcionales a lo largo de nuestra vida. En este apartado se presentan las condiciones de salud periodontal y cómo ésta puede evolucionar a la enfermedad.

De la salud a la enfermedad periodontal

En salud, el diente está insertado en el hueso por el ligamento periodontal, un ligamento altamente vascularizado e innervado y además densas fibras de colágeno que une el cemento que recubre la superficie de la raíz al hueso alveolar que recubre la cavidad. El hueso crestal y la región cervical del diente están cubiertos por el tejido gingival que está unido por densas fibras colágenas al hueso, así como a la superficie de la raíz que sobresale del alvéolo. La encía también está unida al esmalte cervical por una banda de epitelio de unión que se continúa con el epitelio del surco que recubre el surco gingival superficial y el epitelio oral de la encía que recubre la superficie vestibular oral (Listgarten, 1986).

La superficie del diente adyacente al surco gingival generalmente está colonizada por una capa delgada de microorganismos facultativos, grampositivos, que parecen ser compatibles con la salud periodontal (Listgarten 1976, Slots 1977, Listgarten & Hellden 1978). El concepto anteriormente sostenido de que solo una superficie dental libre de bacterias es compatible con la salud periodontal dio paso a la visión

más realista de que las superficies de los dientes normalmente albergan una población microbiana residente y que algunas microbiotas no solo son compatibles con la salud periodontal, sino también ayudan a mantener el estado saludable de los tejidos al ocupar un nicho ecológico que ya no está disponible para los microorganismos menos deseables. La microbiota residente normal se compone principalmente de especies de *Streptococcus* y *Actinomyces*, así como otras especies microbianas que colonizan fácilmente superficies libres de bacterias. Cuando las superficies de los dientes se limpian con regularidad, estos microorganismos se restablecen fácilmente en la superficie del diente recién limpiado, una propiedad que puede explicar su prevalencia en las denticiones en buen estado (Listgarten 1976, Slots 1977, Listgarten & Hellden 1978).

Una barrera epitelial intacta, además de una alta tasa de recambio epitelial y una superficie de descamación, impiden que las bacterias accedan directamente a los tejidos, mientras que algunos productos bacterianos y otros productos exógenos pueden difundirse a través del epitelio de unión relativamente permeable para alcanzar el tejido conectivo gingival subyacente; los mecanismos de defensa normales del huésped limitan la penetración de estos productos y sus efectos potencialmente dañinos en los tejidos (Listgarten 1972).

La estrecha banda de linfocitos que con frecuencia es paralela al epitelio de unión, incluso en denticiones clínicamente sanas, es un reflejo morfológico de esta interacción huésped / parásito. El tejido conectivo gingival totalmente libre de células inflamatorias es extremadamente raro, incluso en animales libres de gérmenes (Listgarten y Heneghan 1971, 1973). Además, los neutrófilos en números bajos generalmente se observan dentro del epitelio de unión donde presumiblemente son atraídos a través del efecto quimiotáctico de productos bacterianos y componentes activados en el sistema del complemento.

A pesar de las fluctuaciones transitorias que pueden tener lugar en la composición de la microbiota residente o la respuesta del huésped a su presencia, el estado de los tejidos puede permanecer estable durante largos períodos de tiempo sin un reemplazo adicional de la estructura del tejido colágeno por células inflamatorias.

Si los factores ambientales, por ejemplo, las medidas de control de la placa, se alteran de modo que se permita que ocurran cambios en la cantidad y composición de la microbiota residente (Slot y cols 1978, Loesche 1978, Syed & Loesche 1978), las condiciones resultantes pueden cambiar el equilibrio normal huésped / parásito a favor de la microbiota. Además de los aumentos netos de varios productos bacterianos, pueden introducirse nuevas especies que el huésped no está preparado para afrontar.

Las fluctuaciones transitorias en el equilibrio huésped / parásito pueden resultar en ciclos de disminución o aumento de la intensidad de la respuesta inflamatoria. En un caso, los tejidos pueden sufrir una reparación espontánea y, en el otro, una mayor degradación. Por lo tanto, se pueden esperar cambios cíclicos y, de hecho, se han informado en el grado de inflamación gingival (Suomi y cols. 1971, Hoover y Leflowitz 1965). Con el tiempo suficiente, las exacerbaciones periódicas del proceso inflamatorio pueden provocar más daño tisular, incluida la pérdida de fibras dentogingivales y hueso crestral. Tan pronto como el proceso destructivo afecta las fibras de colágeno insertadas en el cemento radicular, la gingivitis, según la terminología actual, se convierte en periodontitis.

Periodontitis y su relación con el cáncer oral

En 2020, la base de datos de microbiomas orales humanos (HOMD) enumeró 784 taxones bacterianos diferentes y 1,567 genomas detectados en la jerarquía taxonómica del microbioma oral humano (HOMD). La mayoría de estos pertenecen a los *Firmicutes Phylum* (266 taxones y 588 genomas) y, además, la familia *Streptococcaceae* (38 taxones y 200 genomas) (Tuominen y cols. 2021).

El volumen total de bacterias orales es de alrededor de 10¹¹ bacterias / ml (Dewhirst y cols. 2010; Sender y cols. 2016). El género principal de la cavidad oral es *Streptococcus*, además de *Haemophilus*, *Leptotrichia*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Propionibacterium*, *Staphylo-Coccus*, *Veillonella* y *Treponema*. Sin embargo, algunas especies bacterianas son más específicas del sitio, mientras que otras

pueden florecer en múltiples ubicaciones simultáneamente. La microbiota oral presenta la diversidad β más baja, pero la diversidad más alta en comparación con otros sitios del cuerpo, y solo hay pocas alteraciones en la composición de microbiota de la cavidad oral entre diferentes individuos. Dado que la cavidad oral está bajo exposición constante a microorganismos exógenos al comer, beber y respirar, no siempre es fácil determinar qué especies específicas son indígenas y que son solo transitorias. Además, la microbiota oral varía según la edad, el género e incluso el nivel de educación. Sin embargo, una vez establecido, la microbiota oral permanece relativamente estable. (Aas y cols. 2005; Huse y cols. 2012; Gao y cols. 2018; Do 2013)

Los patógenos periodontales conocidos, como *Tannerella Forsythia*, *P. gingivalis*, y *Treponema Denticola*, generalmente no se detectan en las cavidades orales de humanos sanos. De hecho, la literatura presenta un conjunto único de los llamados patógenos periodontales. Esta unidad consta de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *P. Gingivalis*, *T. Forsythia*, *T. Denticola*, *Prevotella Intermedia*, *P. Nigrescens*, *Parvimonas Micra*, *Campylobacter rectus* y *Fusobacterium nucleatum*, a medida que estas especies se pueden detectar en individuos sanos, se ha vuelto obvio que la disbiosis y la abundancia relativa de especies patológicas es el principal disparador de la enfermedad. Además, múltiples bacterias, en lugar de una sola bacteria, trabajan sinérgicamente. (Wang y cols. 2016; Carrillo y cols. 2010; Abusleme y cols. 2013; Diaz y cols. 2016; Hajishengallis y cols. 2011).

La periodontitis, una enfermedad común de origen microbiano, es la principal causa de pérdida de dientes en los seres humanos adultos. La enfermedad sirve como un modelo experimental conveniente para el análisis de muchos aspectos de la inflamación crónica.

A continuación, se describe su evolución de acuerdo a lo establecido por Page y Schroeder, 1976:

1.- **Lesión inicial:** los tejidos gingivales responden dentro de 2 a 4 días a una acumulación a partir de la placa microbiana con una vasculitis aguda exudativa clásica. Presenta las siguientes características:

- Vasculitis de los vasos subyacentes al epitelio de unión.
- Exudado del surco gingival.
- Aumento de migración de leucocitos dentro del epitelio de unión y surco gingival.
- Presencia extravascular de proteínas plasmáticas, especialmente fibrina.
- Alteración de la porción más coronal del epitelio de unión.
- Pérdida del colágeno perivascular.

2.- **Lesión temprana:** se caracteriza por un denso infiltrado de linfocitos y otras células mononucleares, alteración patológica de los fibroblastos, y pérdida continua de la sustancia del tejido conectivo. En la lesión temprana se observa:

- Características similares y acentuadas descritas en la lesión inicial
- Acumulación de linfocitos inmediatamente subyacentes al epitelio de unión en los sitios de inflamación aguda
- Pérdida de la red de fibras de colágeno que soporta la encía marginal
- Inicio de la proliferación de células basales al epitelio de unión.

3.- **Lesión establecida:** se desarrolla dentro de 2 a 3 semanas y se distingue por un predominio de células plasmáticas en la ausencia de pérdida ósea significativa.

- Persistencia de las manifestaciones de la inflamación aguda
- Predominancia de las células plasmáticas, pero sin pérdida ósea.
- Presencia de inmunoglobulinas extravasculares en el tejido conectivo y epitelio de unión
- Pérdida de continuidad de la sustancia tejido conectivo notada en la lesión temprana
- Proliferación, migración apical y extensión lateral del epitelio de unión.
- Formación temprana de bolsas pueden o no estar presentes.

4. Lesión avanzada: Las células plasmáticas siguen predominando la pérdida del hueso alveolar y el ligamento periodontal, y la alteración de la arquitectura de los tejidos con fibrosis son también características importantes.

- Persistencia de las características descritas en la lesión establecida
- Extensión de la lesión dentro del hueso alveolar y ligamento periodontal con pérdida de hueso significativa
- Pérdida de colágeno subyacente al epitelio de la bolsa con fibrosis en sitios más distantes
- Presencia de células plasmáticas alteradas en ausencia de fibroblastos alterados
- Formación de bolsas periodontales
- Periodos de remisión y exacerbación
- Conversión del hueso medular a TC fibroso
- Manifestaciones extendidas de reacciones tisulares patológicas e inmunológicas.

Las infecciones crónicas, como la periodontitis, pueden desempeñar un papel directo o indirecto en la carcinogénesis; de forma indirecta por la acumulación de metabolitos carcinogénicos producidos por bacterias periodonto-patógenas. Estos microorganismos y sus productos como las endotoxinas (lipopolisacáridos), las enzimas (proteasas, colagenasas, fibrinolisisina y fosfolipasa A) y los productos metabólicos (sulfuro de hidrógeno, amoníaco y ácidos grasos) son tóxicos para las células circundantes y pueden inducir directamente mutaciones en genes supresores de tumores y proto-oncogenes o alteran vías de señalización que afectan a la proliferación celular y/o la supervivencia de células epiteliales. Se ha demostrado que las bacterias afectan las moléculas relacionadas con el ciclo celular en diferentes etapas. Más importante aún, se ha demostrado que *P. gingivalis* evita la apoptosis de las células epiteliales, un mecanismo de protección inherente (Gondivkar y cols. 2013).

Por su parte, el efecto indirecto está dado porque la periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica que ataca los tejidos de soporte alrededor de los dientes, dando como resultado una constante inflamación sistémica de bajo grado con liberación continua de marcadores bacterianos e inflamatorios en la saliva y, en menor grado, en la sangre. La infección crónica puede estimular la formación de tumores derivados del epitelio a través de un mecanismo indirecto que implica la activación de las células inflamatorias circundantes. La inflamación expone las células epiteliales a sustancias con potencial mutagénico. Los microorganismos y sus productos activan células huésped tales como neutrófilos, macrófagos, monocitos, linfocitos, fibroblastos y células epiteliales para generar especies reactivas de oxígeno (peróxido de hidrógeno y radicales oxílicos), especies reactivas de nitrógeno (óxidos nítricos), lípidos reactivos y metabolitos (Malondialdehído y 4-hidroxi-2-nonenal), y metaloproteinasas de matriz, que pueden inducir daños en el ADN en células epiteliales y producir citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento y otras señales que proporcionan un entorno para la supervivencia celular, proliferación, migración, angiogénesis e inhibición de la apoptosis.

A través de los años la enfermedad periodontal se ha asociado a varias enfermedades sistémicas, tales como diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias, resultados adversos del embarazo, osteoporosis, etc. A raíz de estos hallazgos se produjo cierta curiosidad en distintos investigadores que han realizado estudios para evidenciar una relación entre la enfermedad periodontal y el cáncer oral ya que diferentes procesos inflamatorios pueden desencadenar el desarrollo de tumores malignos, inclusive se ha reportado que los mediadores y los efectores celulares de la inflamación son componentes importantes del ambiente local de los tumores. En algunos tipos de cáncer, las condiciones inflamatorias están presentes antes de que se produzca un cambio maligno. Los mecanismos exactos que conducen a la alta proporción de cepas bacterianas invasivas y destructivas, y por lo tanto a la inflamación y la progresión de la enfermedad, no están claros aún. Se cree que una infección local como la que ocurre en la enfermedad periodontal puede contribuir al establecimiento de una enfermedad en individuos genéticamente susceptibles, con una producción

potencialmente aumentada de mediadores inflamatorios y un desglose de las vías responsables de la respuesta inmune.

Autores como Vyhnalova y col. 2013 sintetizaron algunos de los mecanismos de asociación de bacterias aerobias y anaerobias seleccionadas con tumores de la cavidad oral y se presentan a continuación (Tabla 2).

Tabla 2. Posibles mecanismos de asociación entre bacterias y cáncer oral: estudios *in vitro* realizados en muestras humanas.

Género / Especie	Posibles mecanismos de asociación con cáncer oral.
<i>Acetobacter syzygii</i>	Posee actividad anticancerígena que promueve la inducción de la apoptosis en las células orales del cáncer.
<i>Actinobacillus</i>	Regulación sobre CCL20 en células cancerosas.
<i>Aggregatibacter</i>	Producción de citoquinas proinflamatorias; Producción de sulfuro de hidrógeno e inflamación de la inducción de metilo mercaptano, proliferación celular y angiogénesis tumoral.
<i>Capnocytophaga</i>	Estimulación de la inflamación.
<i>Catonella</i>	Inducción de inflamación crónica.
<i>Eikenella corrodens</i>	Producción elevada de IL-1, IL-6, IL-8, y TNF- α
<i>Enterococcus</i>	Aumento de la inestabilidad genómica vinculada a la producción de superóxido; Manteniendo la inflamación crónica.

<i>Filifactor</i>	Producción de citoquinas proinflamatorias; activación de oncogenes; Mejora la progresión del tumor mediante la promoción de la colonización por otros patógenos.
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Secreción de IL-1 β a través de la activación de NLRP3 Inflamasoma; la activación P38 que conduce a una mayor producción de MMP-13 y MMP-9; Daño del ADN dependiente de la ruta de señalización KU70 / P53; aceleración del ciclo celular a través de la regulación negativa P27; Inducción de la transición epitelial-mesenquimal a través de LNCRNA MIR4435-2HG / MIR-296-5P / AKT2 / SNAI1 Ruta [30]; Activación de oncogenes Cyclin D1 y MYC a través de la vía de β -catenina
<i>Gemella</i>	IL-23 regulación
<i>Lactobacillus</i>	Algunas especies producen lactato; L. Fermentum produce peróxido de hidrógeno. L. Planarum induce la apoptosis de células cancerosas a través de la regulación por la regulación de PTEN y la regulación de la baja de la ruta MAPK.
<i>Mycoplasma salivarium</i>	Inhibición P53; Activación de la vía de señal NF- κ B
<i>Parvimonas</i>	Inducción de inflamación

<p><i>Porphyromonas gingivalis</i></p>	<p>Estimulación de la vía de señalización de JAK1 / STAT3 a través de la regulación de las citoquinas proinflamatorias; regulación al alza de MIRNA-203; Producción de quinasis difosfato de nucleósidos; estimulación de la proliferación celular a través de la regulación de las ciclinas y la inhibición P53; la inducción de la transición epitelial-mesenquimal a través de la sobreexpresión de la β-catenina; Inflamación crónica Inducción a través de la expresión IL-8, IL-6, TGF-β1 y TNF-α; Producción de especies reactivas de oxígeno, butirato y acetaldehído.</p>
<p><i>Prevotella intermedia</i></p>	<p>Producción de factores virulentos (lipopolisacáridos, peptidoglicanos, ácido lipoteichoico; IL-1, IL-6, IL-17, IL-23, expresión de IL-23 y TNF-α; secreción de proteasas; producción de hidrógeno sulfuro, metil mercaptano y acetaldehído.</p>
<p><i>Propionibacterium</i></p>	<p>Producción de IL-6 e IL-8</p>
<p><i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>	<p>Inducción de la inflamación a través de la activación de la vía NF-κB; Inducción de la interrupción del ADN que conduce a la inestabilidad cromosómica; la secreción del factor LASI que conduce a la regulación negativa de la expresión de e-cadherina; Endotoxinas como LPS o Flagella contribuyen a la inducción de la inflamación</p>
<p><i>Rothia</i></p>	<p>Producción de acetaldehído</p>
<p><i>Streptococcus anginosus</i></p>	<p>Producción de citoquinas proinflamatorias; óxido nítrico y producción ciclooxigenasa-2; Producción de acetaldehído</p>
<p><i>Streptococcus aureus</i></p>	<p>Regulación sobre la transcripción COX-2; Producción de prostaglandinas PGE2; Inducción de la sobreexpresión de ciclina D1</p>

<i>Streptococcus gordonii</i>	Supresión de la transición epitelial-mesenquimal a través de la expresión reductora de ZEB2; Producción de acetaldehído.
<i>Streptococcus mitis</i>	Supresión de la proliferación celular de OSCC in vitro; Previene la colonización por microorganismos virulentos; Producción de acetaldehído.
<i>Streptococcus salivarius</i>	Producción de acetaldehído
<i>Streptomyces</i>	Inducción de apoptosis de células cancerosas.
<i>Treponema denticola</i>	Sobreexpresión de dentilisina asociada con el aumento de la invasividad del tumor.

Abreviaturas: CCL20, C–C motif chemokine ligand 20; NLRP3; NLR family pyrin domain-containing 3; lncRNA, long noncoding RNA; PTEN, phosphatase and tensin homolog; MAPK, mitogen-activated protein kinase; NF-κB; nuclear factor kappa B; LPS, lipopolysaccharide; COX-2, cyclooxygenase-2; PGE2, prostaglandin E2; ZEB2, zinc finger E-box = binding homeobox 2; TGF-β1, transforming growth factor beta 1; TNFα, tumor necrosis factor α; IL, interleukin; MMP-9, matrix metalloproteinase-9; MMP-13, matrix metalloproteinase-13; JAK1/STAT3, janus kinase 1/signal transducer and activator of transcription 3.

Todos estos cambios en la enfermedad periodontal crónica mantienen el proceso de inflamación crónica y la destrucción del tejido periodontal. Estas alteraciones a nivel celular pueden además inducir alteraciones genéticas permanentes en células epiteliales. Después de varios años, esta exposición continua a los metabolitos celulares puede desencadenar divisiones celulares anormales y, eventualmente, incluso el desarrollo del carcinoma (Tuominen y cols. 2021).

Los pacientes que sufren de periodontitis tienen un riesgo de 2 a 5 veces mayor de desarrollar cáncer en comparación con los controles sanos, incluso entre los pacientes que nunca han fumado. La correlación con el carcinoma oral de células escamosas (COCE), en particular, parece ser consistente. Por lo tanto, un mayor

número de dientes faltantes, como un signo de periodontitis, se ha relacionado con una prevalencia más alta del COCE. (Fitzpatrick y cols. 2010; Garrote y cols. 2001; Bundgaard y cols. 1995; Michaud y cols. 2016; Tezaly cols. 2009; Moergel y cols. 2013; Corbella y cols. 2018)

Se cree que el riesgo de cáncer elevado en pacientes con periodontitis se asocia con diferencias en la composición de microbiota bacteriana oral. Estas bacterias periodontogénicas (especialmente *P. gingivalis*, *P. Intermedia* y *F. Nucleatum*) permiten y mantienen una infección crónica constante y desencadena una respuesta inflamatoria sistémica. Los impactos bacterianos son principalmente cambios indirectos observados en función de mayores niveles de leucocitos y citoquinas después de la respuesta inflamatoria inicial. Algunos patógenos periodontales también pueden afectar directamente las vías intracelulares específicas, promover la supervivencia celular, activar las vías oncogénicas, reducir la expresión de proteínas proapoptóticas y aumentar la migración y la invasión de las células, además de mejorar la metástasis. (Tuominen y cols. 2021).

La valoración clínica, radiográfica o tomográfica, la indicación de exámenes complementarios, así como la toma de biopsia (cuando esté indicado) es de vital importancia en pacientes que puedan considerarse en grupos de alto riesgo de padecer este tipo de lesiones malignas, a fin de obtener un diagnóstico acertado y temprano que conduzca el correcto plan de tratamiento.

Factores protésicos

El uso de prótesis dentales mal adaptadas se ha considerado como una causa de lesión crónica de la mucosa, convirtiéndose en un factor de riesgo con la subsiguiente alteración maligna de las mucosas generando displasia epitelial hasta establecerse un COCE. Varios estudios han demostrado tal asociación.

Algunas eventualidades que suceden con el uso de prótesis dental y que guardan relación con el trauma de los tejidos bucales son las siguientes:

- Prótesis intraorales que no se ajustan bien o carecen de estabilidad de retención.
- Prótesis con superficies afiladas y ásperas.
- Aletas protésicas demasiado extendidas
- Prótesis muy gruesas o abultadas que presionan los tejidos adyacentes.

Las úlceras originadas por el contacto nocivo con prótesis pueden ser colonizadas por *cándida*. La colonización fúngica de las prótesis dentales puede inducir la inflamación crónica de la mucosa (Figura 2).

En relación al tipo de material del cual están hechas las prótesis se ha reportado que el monómero residual en la base de las prótesis provoca irritación de la mucosa y sensibilización de los tejidos. Muchos estudios han encontrado que los químicos que se filtran de la resina acrílica pueden causar irritación de las mucosas, inflamación o incluso una reacción alérgica. Pero no se puede asegurar que esto por sí solo genere la aparición de lesiones en los tejidos.



Figura 3. a, Lesiones erosivas y ulcerativas asociado al uso de prótesis asistencial removible. b, Prótesis dental asistencial con abundante acúmulo de restos alimenticios y biopelícula dental.

BIBLIOGRAFÍA

- Aas, J. A., Paster, B. J., Stokes, L. N., Olsen, I., & Dewhirst, F. E. (2005). Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *Journal of clinical microbiology*, 43(11), 5721–5732. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.11.5721-5732.2005>
- Abusleme, L., Dupuy, A. K., Dutzan, N., Silva, N., Burleson, J. A., Strausbaugh, L. D., Gamonal, J., & Diaz, P. I. (2013). The subgingival microbiome in health and periodontitis and its relationship with community biomass and inflammation. *The ISME journal*, 7(5), 1016–1025. <https://doi.org/10.1038/ismej.2012.174>
- Bundgaard, T., Wildt, J., Frydenberg, M., Elbrønd, O., & Nielsen, J. E. (1995). Case-control study of squamous cell cancer of the oral cavity in Denmark. *Cancer causes & control : CCC*, 6(1), 57–67. <https://doi.org/10.1007/BF00051681>
- Carrillo-de-Albornoz, A., Figuero, E., Herrera, D., & Bascones-Martínez, A. (2010). Gingival changes during pregnancy: II. Influence of hormonal variations on the subgingival biofilm. *Journal of clinical periodontology*, 37(3), 230–240. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2009.01514.x>
- Corbella, S., Veronesi, P., Galimberti, V., Weinstein, R., Del Fabbro, M., & Francetti, L. (2018). Is periodontitis a risk indicator for cancer? A meta-analysis. *PloS one*, 13(4), e0195683. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195683>
- Cotran, R., Majno, G. (1964). The delayed and prolonged vascular leakage in inflammation. I. Topography of the leaking vessels after thermal injury. *The American journal of pathology*, 45(2), 261–281.
- Darveau R. (2010). Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nature reviews. Microbiology*, 8(7), 481–490. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2337>

- Dewhirst, F. E., Chen, T., Izard, J., Paster, B. J., Tanner, A. C., Yu, W. H., Lakshmanan, A., & Wade, W. G. (2010). The human oral microbiome. *Journal of bacteriology*, 192(19), 5002–5017. <https://doi.org/10.1128/JB.00542-10>
- Diaz, P. I., Hoare, A., & Hong, B. Y. (2016). Subgingival Microbiome Shifts and Community Dynamics in Periodontal Diseases. *Journal of the California Dental Association*, 44(7), 421–435.
- Do, T., Devine, D., & Marsh, P. D. (2013). Oral biofilms: molecular analysis, challenges, and future prospects in dental diagnostics. *Clinical, cosmetic and investigational dentistry*, 5, 11–19. <https://doi.org/10.2147/CCIDE.S31005>
- Fitzpatrick, S. G., & Katz, J. (2010). The association between periodontal disease and cancer: a review of the literature. *Journal of dentistry*, 38(2), 83–95. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2009.10.007>
- Freire, M. O., & Van Dyke, T. E. (2013). Natural resolution of inflammation. *Periodontology 2000*, 63(1), 149–164. <https://doi.org/10.1111/prd.12034>
- Gao, L., Xu, T., Huang, G., Jiang, S., Gu, Y., & Chen, F. (2018). Oral microbiomes: more and more importance in oral cavity and whole body. *Protein & cell*, 9(5), 488–500. <https://doi.org/10.1007/s13238-018-0548-1>
- Garrote, L. F., Herrero, R., Reyes, R. M., Vaccarella, S., Anta, J. L., Ferbeyre, L., Muñoz, N., & Franceschi, S. (2001). Risk factors for cancer of the oral cavity and oro-pharynx in Cuba. *British journal of cancer*, 85(1), 46–54. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1825>
- Gondivkar, S. M., Gondivkar, R. S., Gadbail, A. R., Chole, R., Mankar, M., & Yuwanati, M. (2013). Chronic periodontitis and the risk of head and neck squamous cell carcinoma: facts and figures. *Experimental oncology*, 35(3), 163–167.
- Gupta, A. A., Kheur, S., Varadarajan, S., Parveen, S., Dewan, H., Alhazmi, Y. A., Raj, T. A., Testarelli, L., & Patil, S. (2021). Chronic mechanical irritation and oral squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Bosnian journal of basic medical sciences*, 21(6), 647–658. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2021.5577>

- Hajishengallis, G., Liang, S., Payne, M. A., Hashim, A., Jotwani, R., Eskan, M. A., McIntosh, M. L., Alsam, A., Kirkwood, K. L., Lambris, J. D., Darveau, R. P., & Curtis, M. A. (2011). Low-abundance biofilm species orchestrates inflammatory periodontal disease through the commensal microbiota and complement. *Cell host & microbe*, 10(5), 497–506. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2011.10.006>
- Hanada, T., & Yoshimura, A. (2002). Regulation of cytokine signaling and inflammation. *Cytokine & growth factor reviews*, 13(4-5), 413–421. [https://doi.org/10.1016/s1359-6101\(02\)00026-6](https://doi.org/10.1016/s1359-6101(02)00026-6)
- Huse, S. M., Ye, Y., Zhou, Y., & Fodor, A. A. (2012). A core human microbiome as viewed through 16S rRNA sequence clusters. *PloS one*, 7(6), e34242. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034242>
- Kilian, M., Chapple, I. L., Hannig, M., Marsh, P. D., Meuric, V., Pedersen, A. M., Tonetti, M. S., Wade, W. G., & Zaura, E. (2016). The oral microbiome - an update for oral healthcare professionals. *British dental journal*, 221(10), 657–666. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2016.865>.
- Lazos, J. P., Piemonte, E. D., Lanfranchi, H. E., & Brunotto, M. N. (2017). Characterization of Chronic Mechanical Irritation in Oral Cancer. *International journal of dentistry*, 2017, 6784526. <https://doi.org/10.1155/2017/6784526>
- Majno G. (1975). *The healing hand. Man and Wound in the Acient World*. Cambridge: Harvard University Press, .
- Majno G, Joris I. *Cells Tissues and Disease*. Osxford: Oxford University, 2004.
- Michaud, D. S., Kelsey, K. T., Papathanasiou, E., Genco, C. A., & Giovannucci, E. (2016). Periodontal Disease and risk of all cancers among male never smokers: an updated analysis of the Health Professionals Follow-up Study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 27(5), 941–947. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw02>
- Moergel, M., Kämmerer, P., Kasaj, A., Armouti, E., Alshihri, A., Weyer, V., & Al-Nawas, B. (2013). Chronic periodontitis and its possible association with oral squamous cell carcinoma - a retrospective case control study. *Head & face medicine*, 9, 39. <https://doi.org/10.1186/1746-160X-9-39>.

- Piemonte, E., Lazos, J., Belardinelli, P., Secchi, D., Brunotto, M., & Lanfranchi-Tizeira, H. (2018). Oral cancer associated with chronic mechanical irritation of the oral mucosa. *Oral Med, Oral Pat and Oral Cir*, 23(2), e151–e160. <https://doi.org/10.4317/medoral.22017>
- Rosenquist K. (2005). Risk factors in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case-control study in southern Sweden. *Swedish dental journal. Supplement*, (179), 1–66.
- Rossi, D., & Zlotnik, A. (2000). The biology of chemokines and their receptors. *Annual review of immunology*, 18, 217–242. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.18.1.217>
- Savill, J., Dransfield, I., Gregory, C., & Haslett, C. (2002). A blast from the past: clearance of apoptotic cells regulates immune responses. *Nature reviews. Immunology*, 2(12), 965–975. <https://doi.org/10.1038/nri957>
- Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS biology*, 14(8), e1002533. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>
- Singhvi, H. R., Malik, A., & Chaturvedi, P. (2017). The Role of Chronic Mucosal Trauma in Oral Cancer: A Review of Literature. *Indian journal of medical and paediatric oncology : official journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology*, 38(1), 44–50. <https://doi.org/10.4103/0971-5851.203510>
- Tezal, M., Sullivan, M. A., Hyland, A., Marshall, J. R., Stoler, D., Reid, M. E., Loree, T. R., Rigual, N. R., Merzianu, M., Hauck, L., Lillis, C., Wactawski-Wende, J., & Scannapieco, F. A. (2009). Chronic periodontitis and the incidence of head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 18(9), 2406–2412. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0334>
- Vaccarezza, G. F., Antunes, J. L., & Michaluart-Júnior, P. (2010). Recurrent sores by ill-fitting dentures and intra-oral squamous cell carcinoma in

smokers. *Journal of public health dentistry*, 70(1), 52–57.
<https://doi.org/10.1111/j.1752-7325.2009.00143.x>

- Van Dyke T. E. (2007). Cellular and molecular susceptibility determinants for periodontitis. *Periodontology 2000*, 45, 10–13. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2007.00228.x>
- Van Dyke, T. E., & Serhan, C. N. (2003). Resolution of inflammation: a new paradigm for the pathogenesis of periodontal diseases. *Journal of dental research*, 82(2), 82–90. <https://doi.org/10.1177/154405910308200202>
- Wang, K., Lu, W., Tu, Q., Ge, Y., He, J., Zhou, Y., Gou, Y., Van Nostrand, J. D., Qin, Y., Li, J., Zhou, J., Li, Y., Xiao, L., & Zhou, X. (2016). Preliminary analysis of salivary microbiome and their potential roles in oral lichen planus. *Scientific reports*, 6, 22943. <https://doi.org/10.1038/srep22943>
- Zlotnik, A., & Yoshie, O. (2000). Chemokines: a new classification system and their role in immunity. *Immunity*, 12(2), 121–127. [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(00\)80165-x](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(00)80165-x)

CAPÍTULO 3

LESIONES ORALES POR IRRITACIÓN MECÁNICA CRÓNICA

Lesiones reactivas de la cavidad oral

Las lesiones reactivas de la cavidad oral son proliferaciones de tejido no neoplásico, pero con un aspecto clínico muy similar a neoplasias benignas. Se da en respuesta a estímulos irritantes crónicos sobre las mucosas como lo son: placa o cálculo dental, obturaciones defectuosas, dientes fracturados con bordes filosos, aparatología protésica fija o removibles en mal estado o no ajustadas, aparatología de ortodoncia, hábitos parafuncionales de mordida, entre otros.

Hiperplasia fibrosa focal (fibroma por irritación ó fibroma traumático)

Es una hiperplasia inflamatoria reactiva de tejido conectivo, más no es una neoplasia verdadera y se da en respuesta a un irritante local o trauma sobre las mucosas. Los fibromas también han sido considerados los tumores de origen no odontogénicos más comunes dentro de la cavidad oral.

Se pueden presentar en personas de todas las edades y de ambos sexos, pero tiene una alta frecuencia en adultos. Su localización más frecuente es el carrillo a nivel del plano de oclusión dental o línea alba oral y otras localizaciones comunes de aparición son la lengua, mucosa labial y encía alveolar (Figura 3, 4 y 5). En su etapa inicial se presenta como una lesión con aspecto papular de superficie lisa, generalmente del mismo color de la mucosa normal adyacente o blanca cuando el agente causal persiste en el tiempo. Puede alcanzar dimensiones tumorales, aunque la mayoría miden menos de 2cm.

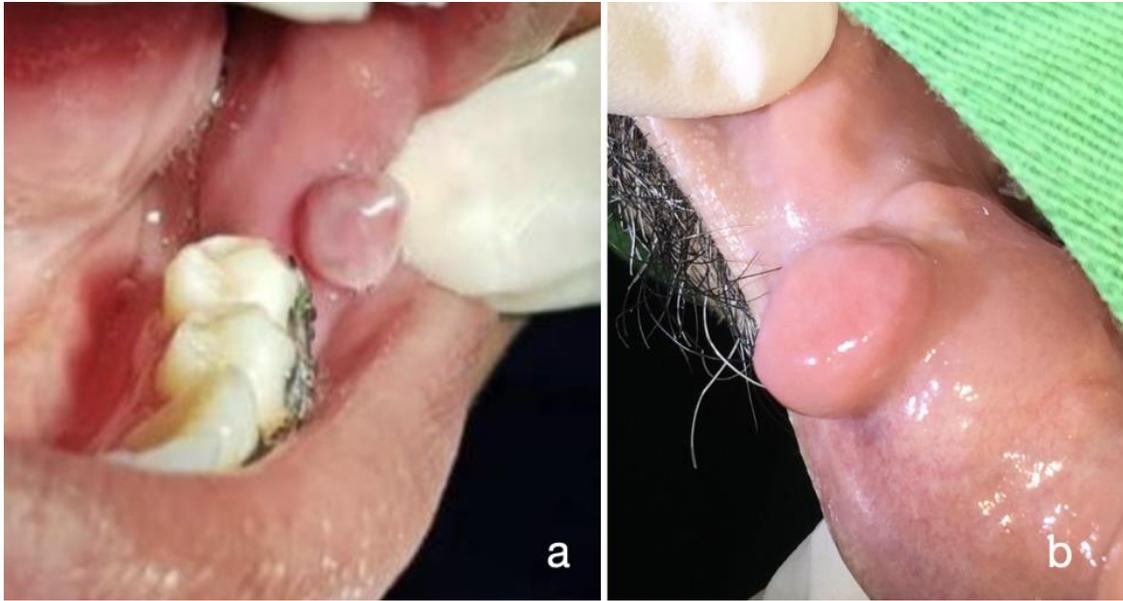


Figura 4: **a**, Lesión nodular de base pediculada en mucosa de carrillo izquierdo por trauma directo inducido por aparatología de ortodoncia (Cortesía Dr. Mario Barría). **b**, Lesión tumoral de base sésil en mucosa de carrillo derecho inducido por trauma de prótesis dental (Cortesía Dr. Guido Esquivel).



Figura 5: Lesión papular de base sésil, superficie íntegra, mismo color de la mucosa adyacente en labio inferior asociada a hábito parafuncional de mordida labial.



Figura 6: Lesión tumoral de base pediculada en mucosa de carrillo derecho asociada a hábito parafuncional de mordedura de carrillo.

No se puede descartar que esta hiperplasia de tejido corresponda a la evolución fibrosa de una lesión reactiva preexistente diferente a esta entidad por lo cual no es claro si se trata de una neoplasia verdadera.

Al examen microscópico generalmente muestra una lesión nodular sólida, cubierta por epitelio escamoso estratificado queratinizado y soportado por un estroma compuesto por tejido conectivo fibroso denso con o sin presencia de infiltrado linfocitario de células inflamatorias.

En su diagnóstico diferencial se deben considerar otras lesiones reactivas como el granuloma periférico de células gigantes, tumores de glándulas salivales benignos y malignos, granuloma piógeno, fibroma de células gigantes, fibroma osificante periférico, cáncer metastásico, hemangiomas, lipomas, leiomiomas, rabdomiomas y neurilemoma.

El tratamiento generalmente consiste en la remoción completa de la lesión, logrando con el acto quirúrgico de la toma de biopsia excisional para su estudio

histopatológico el cual define el diagnóstico. No suelen involucionar por sí solas. No es recurrente a menos que el trauma desencadenante continúe o se repita.

Como un diagnóstico diferencial clínico de la hiperplasia fibrosa focal podemos mencionar el agrandamiento gingival inducido por fármacos (antihipertensivos mayormente los bloqueadores de los canales de calcio; ECA, anticonvulsivantes e inmunosupresores), Figura 6. Anteriormente se denominaba hipertrofia gingival o hiperplasia gingival, pero estos términos no reflejan con exactitud la composición histológica de la encía agrandada, ya que el número de fibroblastos no aumenta apreciablemente, pero hay una acumulación severa de matriz extracelular dentro del tejido conectivo gingival. Además de la fibrosis, el agrandamiento gingival también se acompaña de un engrosamiento del epitelio gingival y en estudios animales se ha observado hipertrofia del estrato espinoso epitelial con hiperplasia del epitelio de unión.



- **Figura 7.** Agrandamiento gingival en paciente masculino medicado con Amlodipina. Situación clínica inicial. **a**, Vista frontal, obsérvese agrandamiento gingival inferior y fístula en relación a incisivo lateral inferior derecho. **b**, Vista oclusal, obsérvese agrandamiento gingival lingual y desplazamiento dental.

Hemangioma capilar lobular (Granuloma piógeno)

El hemangioma capilar lobular o también conocido como granuloma piógeno es una lesión no neoplásica de los tejidos blandos que se produce como resultado de una reacción inflamatoria. El granuloma piógeno no se considera un término apropiado, ya que no se produce como consecuencia de una inflamación granulomatosa y no contiene material purulento. Originalmente se creía que era una infección botriomicótica, en la actualidad se conoce que es un desarrollo reactivo focal de tejido fibrovascular o de granulación con proliferación endotelial (Sharma y cols. 2019, Al-Noaman 2020).

Entre sus factores etiológicos se ha reportado que estímulos invasivos de baja intensidad están detrás del desarrollo de esta lesión. Estos incluyen irritación crónica por cálculo dental, raíces retenidas y trauma. Además, los cambios hormonales durante el embarazo o la pubertad y ciertos fármacos como la ciclosporina podrían ser también factores etiológicos. La excisión quirúrgica es el tratamiento de elección para erradicar esta lesión, con raspado y alisado radicular del área adyacente para la remoción del ligamento periodontal (Gadea y cols. 2017, Jafarzadeh y cols. 2006, Sharma y cols. 2019, Al-Noaman 2020).

Generalmente se observa en mujeres adultas jóvenes y ocurre con mayor frecuencia en relación a la encía vestibular de dientes anterosuperiores, seguido de lengua y labio inferior. Figura 7 y 8. Se desarrolla rápidamente, sangra con facilidad y en ocasiones suele ulcerarse. Esta lesión suele presentarse como un nódulo o tumor sobre una base pediculada o sésil, de aspecto rojizo y hasta violáceo, el cual sangra espontáneamente o a la manipulación lo cual es patognomónico de esta lesión, su crecimiento suele ser lento. Figuras 9, 10 y 11.

La histología de esta lesión muestra una proliferación vascular que se asemeja al tejido de granulación. La superficie suele presentar una membrana fibrinopurulenta. Se encuentran células inflamatorias crónicas más profundas en la muestra.

El diagnóstico diferencial incluye, tejido de granulación, fibroma periférico osificante, carcinoma de células escamosas, fibrosarcoma, granuloma periférico de células gigantes, hemangioma capilar, sarcoma de Kaposi, angiosarcoma.



Figura 8. Hemangioma capilar lobular. Lesiones nodulares, aspecto eritematoso y superficie brillante con sangrado espontáneo, en encía marginal de canino superior derecho e incisivo lateral inferior derecho, evolución desconocida, asociada a uso de prótesis removible desadaptadas con ganchos de metal. (Cortesía de la Dra. Darena Morales).



Figura 9. Hemangioma capilar lobular. Lesión única, nodular, aspecto eritematoso y superficie brillante, de 2 años de evolución en relación con incisivo lateral inferior izquierdo. Sangrante a la manipulación clínica.



Figura 10. Hemangioma capilar lobular. Lesión única ubicada en tercio anterior de la lingual, de base pediculada, nodular, coloración mixta (zonas del mismo color de la lengua

con áreas rojizas, y centro ulcerado), de 1 año de evolución, asociada a hábito parafuncional de contacto con bordes de esmalte cortantes de incisivos inferiores.



Figura 11. Hemangioma capilar lobular. Lesión ubicada en zona de premolares inferiores de base sésil, nodular, coloración rojiza en paciente femenina de 7 años. (Cortesía de la Dra. Vilma Gómez).



Figura 12. Hemangioma capilar lobular. **a**, Vista vestibular. **b**, Vista oclusal. Lesión ubicada en zona interdental de incisivos centrales superiores de base sésil, nodular, coloración rojo azulado. (Cortesía de la Dra. Vilma Gómez).

Hiperplasia fibrosa inflamatoria (*Épulis fissuratum*)

Es una hiperplasia de tejido conectivo fibroso por el aumento del número de fibroblastos, se desarrolla en el sitio que guarda asociación con el reborde de una prótesis dental completa o parcial mal ajustada. El término “epulis” a veces se usa como sinónimo o término genérico que puede ser aplicado a cualquier tumor de la encía o mucosa alveolar, por lo que no es exclusivo para esta patología.

Esta hiperplasia es de predominio fibroso al igual que el fibroma traumático y la hiperplasia fibrosa focal. A diferencia del granuloma piógeno, presentando una hiperplasia de tejido de granulación.

Se le asocia frecuentemente a un irritante crónico como aparatología de ortodoncia y prótesis dentales mal adaptadas que asientan sobre un reborde alveolar reabsorbido, donde en ocasiones el odontólogo pasa por alto la evaluación de la estabilidad protésica, que si está mal adaptada produce trauma sobre la mucosa. Igualmente se deben considerar otros factores como el biofilm y el cálculo dental que son factores desencadenantes de lesiones reactivas de la mucosa oral.

Clínicamente es una lesión exofítica que pueden tener una base pediculada o sésil, suele estar bien definida, de color rojo intenso, superficie brillante, textura lisa y puede presentar crecimientos o múltiples pliegues que aparecen en el fondo del surco vestibular o por debajo de la prótesis, también podría ulcerarse (Figura 12 y 13).

Por lo general tienen una evolución larga por no presentar sintomatología alguna.

En su histología se observa una reacción hiperplásica del tejido conectivo fibroso, delimitado por un epitelio escamoso, y con un grado de infiltrado inflamatorio crónico importante.

La capa espinosa es normalmente atrófica y presenta degeneración de queratinocitos, su capa basal constituida por células proliferativas hiperplásicas con crestas epiteliales alargadas.



Figura 13. Hiperplasia fibrosa inflamatoria. Lesión elevada de base sésil, superficie irregular, eritematosa asociada a trauma de mucosa del reborde alveolar por uso de prótesis mal adaptada. (Cortesía Dr. Jorge Estrada).



Figura 14. Hiperplasia fibrosa inflamatoria. **a, b,** Lesiones nodulares de superficie brillante e íntegra, textura lisa, de consistencia blanda y bordes definidos en fondo de vestíbulo superior izquierdo, inducida por trauma directo con relación a trauma por aletas de prótesis total mal adaptada. a: Lesión ubicada en fondo de vestíbulo de lado izquierdo en maxilar superior. b: Lesión ubicada en fondo de vestíbulo de lado izquierdo en maxilar superior y reborde edéntulo.

Granuloma periférico de células gigantes

El granuloma periférico de células gigantes (GPCG) es una lesión hiperplásica benigna, reactiva causada por irritación o trauma local, generalmente asintomática, de la encía adherida o de la mucosa alveolar.

La etiología no está totalmente definida, pero se cree que guarda relación con factores irritantes locales como la expulsión de dientes, prótesis mal ajustadas, restauraciones en mal estado, placa y cálculo dental e infecciones crónicas.

Clínicamente, el GPCG se ve exclusivamente en la encía o reborde alveolar edéntulo, especialmente en el área de la zona de premolares y molares. Esta lesión es de aspecto nodular o hasta tumoral, de base sésil o pedunculada, con coloración que varía de rojo oscuro a púrpura o azul, comúnmente con superficie ulcerada. Figura 14 y 15. La ulceración puede ocurrir secundaria a un traumatismo. Se ha informado que las lesiones pueden causar movilidad o desplazamiento de los dientes vecinos.

Histológicamente se caracteriza como una lesión sólida altamente celular, no encapsulada con abundantes células gigantes multinucleadas y células inflamatorias crónicas. También se observa extravasación eritrocitaria, depósitos de hemosiderina y hueso maduro u osteoide.

En el diagnóstico diferencial podría darse con otras lesiones reactivas como lo son: hemangioma capilar lobular, fibroma osificante periférico, hiperplasia fibrosa inflamatoria y fibroma odontogénico periférico.

El tratamiento de elección para el GPCG, es la extirpación quirúrgica local hasta el hueso subyacente, además de la eliminación de factores locales o irritantes. La recurrencia se ha oscilado hasta un 70% mayormente en lesiones de eliminación superficial.

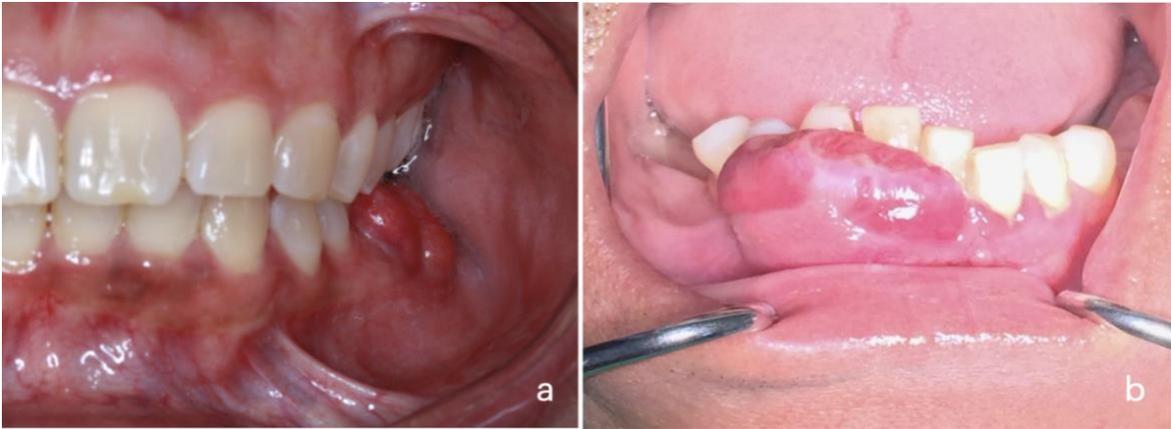


Figura 15. Granuloma periférico de células gigantes. **a**, Lesión nodular de base sésil, rojiza, con textura lisa, superficie brillante, que se extiende desde segundo premolar inferior a segundo molar inferior izquierdo, involucrando encía alveolar hasta fondo de vestíbulo sin sangrado a la manipulación clínica. (Cortesía de la Dra. Gómez) **b**, Lesión tumoral de base sésil, con superficie brillante, eritematosa, que se extiende desde incisivo lateral inferior izquierdo hasta primer premolar inferior derecho, sin sangrado a la manipulación clínica. (Cortesía del Dr. Guido Esquivel).



Figura 16. Granuloma periférico de células gigantes. Lesión tumoral de base sésil, violácea, con textura lisa, superficie brillante, que se extiende desde incisivo lateral inferior derecho hasta primer premolar inferior derecho.

Fibroma osificante periférico

El fibroma osificante periférico (FOP) es un sobrecrecimiento que afecta casi exclusivamente a la encía, como un fenómeno reactivo, relativamente poco común. Algunos autores señalan que se origina del ligamento periodontal como resultado de agentes irritantes como cálculos dentales, biopelícula, aparatos de ortodoncia y restauraciones mal ajustadas. Se encuentra constituido por uno o más tejidos mineralizados incluyendo hueso, material similar al cemento o calcificación distrófica dentro de una matriz de tejido fibroblástico denso celular.

Los FOP se diagnostican a cualquier edad, con un pico en la segunda década de vida, siendo mujeres las más afectadas.

Clínicamente, suele presentarse como una masa nodular solitaria, de crecimiento lento, pedunculada o sésil. La mucosa superficial puede ser lisa o ulcerada y del mismo color de la mucosa adyacente normal o roja. La parte anterior del maxilar es el sitio de aparición más común. Genera en ocasiones migración dental con destrucción del hueso interdental. Figura 16.

Histopatológicamente, la lesión muestra un epitelio escamoso estratificado que cubre una masa excesivamente celular de tejido conectivo compuesta principalmente por matriz fibrosa densa, áreas de mineralización (hueso, material similar al cemento o calcificaciones distrófica), con células gigantes multinucleadas cerca de ellos en algunos casos.

Los diagnósticos diferenciales incluyen otras lesiones reactivas como granuloma periférico de células gigantes, granuloma piógeno, fibroma y otras lesiones mesenquimales como leiomiomas.

El tratamiento de elección es la biopsia excisional. Debe ser extirpada hasta el periostio porque la recurrencia es probable hasta un 16% de los casos si se permite

que permanezca la base de la lesión. Además, los dientes adyacentes deben rasparse minuciosamente para eliminar cualquier posible irritante.

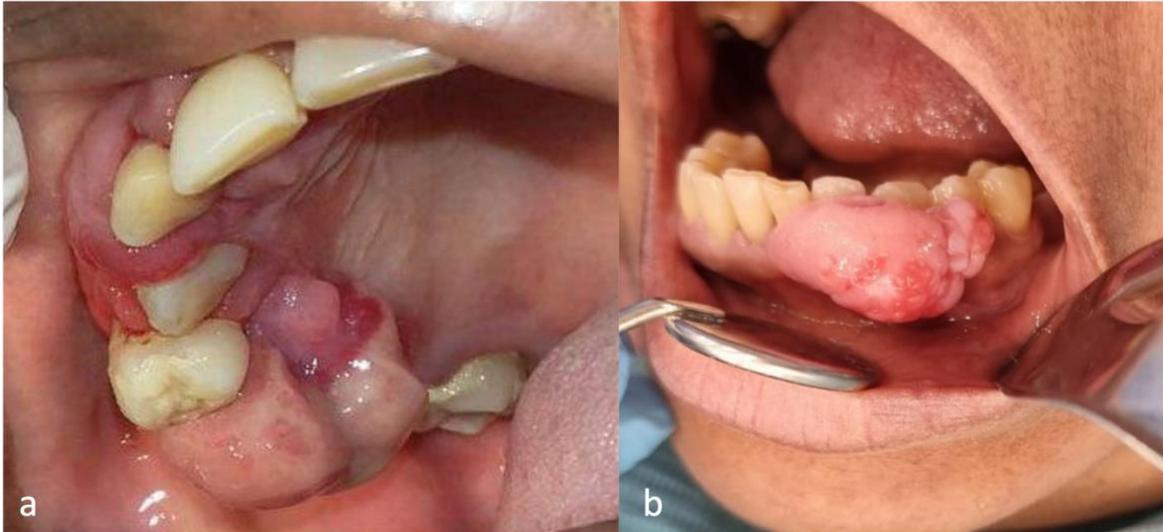


Figura 17. Fibroma osificante periférico. **a**, Lesión tumoral de superficie brillante con zonas de ulceración, textura lisa, de consistencia dura y bordes irregulares que va desde segundo molar superior derecho hasta incisivo lateral superior derecho afectando áreas de encía bucal hasta fondo de vestíbulo y encía palatina. Historia de la lesión desconocida. (Cortesía Dra. Marta Maria Corro) **b**, Lesión tumoral de superficie rugosa con erosiones superficiales, base pediculada. Inmovil, de consistencia dura, que va desde el incisivo central inferior izquierdo hasta el primer premolar inferior izquierdo afectando áreas de encía bucal sin desplazamiento dental. (Cortesía Dr. Giorgio Colucci)

Otras lesiones de la mucosa oral por irritación mecánica crónica.

Úlceras orales

Una de las lesiones más comúnmente observadas son las úlceras orales producidas por irritantes crónicos como un primer cambio de la mucosa producto del trauma. Estas producen cambios importantes a nivel celular generando procesos inflamatorios agudos. Pero la observación clínica de la lesión nos debe llevar a establecer diagnósticos diferenciales de estas úlceras en relación con patologías que tienen como primera manifestación clínica la discontinuidad del epitelio manifestada en una úlcera.

Generalmente las úlceras (aftas) orales suelen ser de tamaño menor, se pueden identificar comúnmente en la estomatitis aftosa recurrente hasta en un 85% de las personas, sin embargo, algunas aftas cuando se encuentran bajo estímulo lesivo constante pueden llegar a medir más de 1cm considerándose mayores. Figura 17.



Figura 18: Úlcera mayor con zonas centrales de pseudomembrana y bordes delimitados indurados en borde lateral de lengua lado derecho. Historia de reacción alérgica por consumo de alimentos.(Cortesía Dra. Nadia Castillo)

Para diferenciar la estomatitis aftosa recurrente con otras patologías que también cursan con úlceras se puede tener en cuenta algunas características que se mencionan a continuación (Tabla 3).

Tabla 3. Clasificación de úlceras

	MENORES	MAYORES	HERPETIFORMES
DIÁMETRO	5-10mm	>10mm	<5mm
NÚMERO	Una o varias	Una o varias	Numerosas
DURACIÓN	<14 días	<14 días	<14 días
CICATRIZ	No	Sí	No
FRECUENCIA	80-85%	10-15%	<10%

Es importante recordar que existen expresiones clínicas que diferencian una úlcera benigna o con características de malignidad, por ejemplo: No es dolorosa, no desaparece en un periodo de 2 a 3 semanas, tendencia a diseminarse y a su palpación es de consistencia y bordes indurados. Por el contrario, las úlceras benignas se presentan como dolorosas, no se disemina, remite en un periodo de 2 a 3 semanas y casi siempre asociada a un trauma crónico. A continuación, se describirán algunas patologías con características ulcerativas en la mucosa oral:

Estomatitis Aftosa Recurrente

Es una enfermedad bastante común en la práctica clínica, conocida comúnmente con el nombre de Aftas. Su prevalencia es desde el 5% al 66% en la población general.

La enfermedad está mediada por el sistema inmunológico y su patogénesis es multifactorial.

Aún hoy día no se tiene muy claro cuál es la causa de su inicio, sin embargo, se conoce que el sistema inmunológico juega un rol importante. Se le asocia frecuentemente con los estados de stress emocional, los traumatismos mecánicos crónicos, la irritación de la mucosa por alimentos cítricos, anormalidades hematológicas, agentes infecciosos, trauma local, hipovitaminosis entre otras, son causas que pueden desencadenar las lesiones, incluyendo estados alérgicos a dentífricos.

También se han mencionado enfermedades sistémicas relacionadas como la Enfermedad de Crohn, Síndrome de Sjogren, Lupus Eritematoso, artritis reactiva, entre otros, donde estos pacientes presentan con alguna frecuencia úlceras bucales similares a las aftas recurrentes.

La estomatitis aftosa recurrente (EAR) en su clínica presenta una lesión ulcerada menor de hasta 1cm de diámetro, única o múltiple, de color blanco amarillento, con bordes eritematosos y bien definidos (Figuras 18 y 19). Algunas otras lesiones ulcerativas sobrepasan los 1cm de diámetro, siendo más agresivas y también dando sospechas de lesiones sistémicas y no solo de cavidad oral. Figura 20.



Figura 19: Úlcera menor en mucosa de labio superior en paciente con historia de estomatitis aftosa recurrente de aparición al menos tres veces al año.



Figura 20: Úlcera menor en carrillo derecho. Asociada a estrés en paciente adolescente

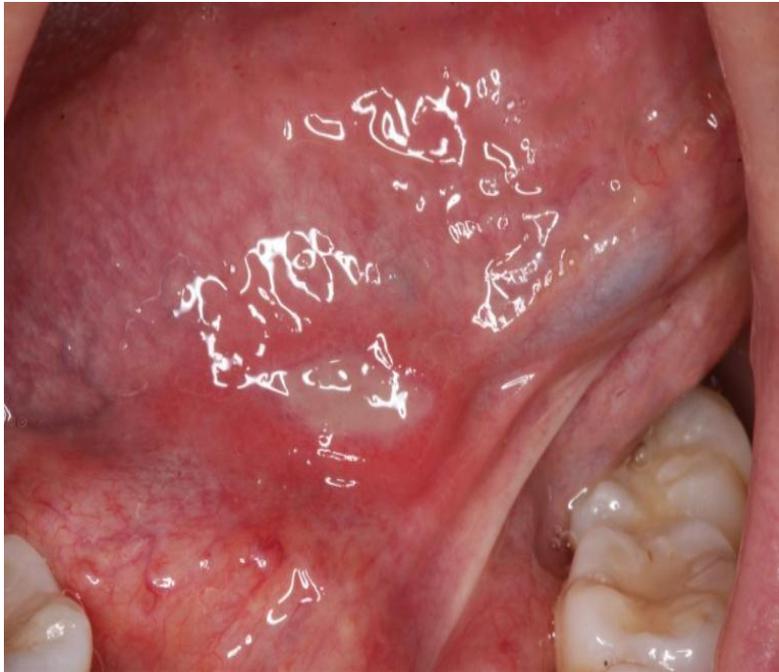


Figura 21: Afta mayor, márgenes eritematoso, pseudomembrana central en cara ventral de lengua extendiéndose a piso de boca lado derecho.

Dentro de la cavidad oral casi siempre aparecen lesiones en epitelio no queratinizado, con frecuencia mucosa yugal, fondo del vestíbulo, labio inferior, zona ventral de lengua, y bordes laterales de lengua, paladar blando. Su evolución suele ser de hasta 15 días, para después remitir.

La remisión de las lesiones estará sujeta siempre que no estén asociadas a un factor traumático crónico u otros factores antes mencionados. Se observará tejido intacto con cicatriz.

De esta forma es importante la observancia de la relación o no del factor irritante que pudiera estar produciendo la lesión ulcerativa, de tal manera que descartar ese factor ayudaría al clínico considerar la toma de biopsia si la lesión pasada las 2 semanas no ha remitido.

Si asociamos a la estomatitis aftosa con respecto a un factor irritante crónico, se le puede considerar como un cuadro inflamatorio crónico de la mucosa oral, donde existe presencia de células T y citocinas inflamatorias (IL-1, IL-4, IL-6, y el TGF-Beta.) este Factor de crecimiento transformante Beta es el responsable de procesos biológicos como la angiogénesis, proliferación celular, la diferenciación y migración celular. Las citocinas fueron descritas cada una de sus funciones en el capítulo 1.

Úlcera eosinofílica

Este tipo de lesión ulcerativa es una lesión benigna e infrecuente, pero persistente, tiene características importantes que deben ser valoradas con atención. Su importancia radica en que sus características clínicas presentan similitudes a una lesión maligna. Se debe descartar eosinofilia en sangre con exámenes complementarios.

Su etiología está dada por el trauma crónico como su factor desencadenante, ese daño repetitivo sobre el epitelio produce una reacción inmunitaria donde participan las interleucinas y factores de crecimiento tumoral. En la mayoría de los estudios se postula al trauma como agente etiológico, otros autores afirman que esta lesión es producto de un complejo relacionado con desórdenes linfoproliferativos con expresión de linfocitos CD-4; CD-8; CD-3; CD-1a y CD30+.

Clínicamente se presenta como una lesión nodular de bordes elevados, consistencia dura asintomática y con un fondo fibrinosos, estas características también se asocian a una lesión maligna, su ubicación frecuente el borde la lengua y con un crecimiento rápido, además algunos pacientes presentan adenopatías, pérdida de peso y disfonía.

En su histología es evidente el infiltrado inflamatorio, con abundantes eosinófilos.

Como diagnóstico diferencial puede confundirse con COCE, sífilis, úlcera traumática, tuberculosis e histoplasmosis.

En algunos casos suele remitir de forma espontánea entre unos días a un año. Se han propuesto numerosas alternativas terapéuticas como antibióticos, criocirugía, cirugía y corticoides. La recurrencia suele ser frecuente.

Existen algunas úlceras que guardan asociación con enfermedades de origen autoinmunitario como el lupus eritematoso sistémico y discoide, artritis reumatoidea, enfermedad inflamatoria intestinal y Síndrome de Sjögren. Tienen características más agresivas y extensas cuando se presentan en mucosas de cavidad oral. Figura 21.



Figura 22. Lupus Eritematoso Sistémico. Lesión ulcerativa y erosiva de color mixta (eritematosa y áreas del mismo color de la mucosa), bordes definidos eritematosos ubicada en zonas de mucosa del reborde alveolar edéntulo y paladar duro y blando, de 2 meses de evolución.

Úlcera traumática

Son lesiones agudas y crónicas de la mucosa oral mayormente superficiales. Es una pérdida de continuidad del epitelio que comienza de afuera hacia adentro, de profundidad y tamaño variables

Se les conoce con distinta terminología con igual origen traumático etiológico como lo son: úlcera eosinofílica, úlcera de Riga-Fede o subconjuntos raros de TUGSE, entre otras.

Las ulceraciones traumáticas crónicas simples ocurren con mayor frecuencia en la lengua, los labios y la mucosa bucal (sitios que pueden ser lesionados por los dientes), en la encía, el paladar y pueden ocurrir a partir de otras fuentes de irritación.

Clínicamente son lesiones individuales, con borde eritematoso que rodean un centro removible amarillento con membrana fibrinopurulenta. Ocurren en personas de todas edades. Figuras 22 y 23.



Figura 23: Úlcera traumática. Úlcera menor con centro rojizo y bordes blanquecinos en mucosa de carrillo derecho, paciente reporta historia de trauma debido a borde filoso y cortante de molar inferior directamente sobre la mucosa.

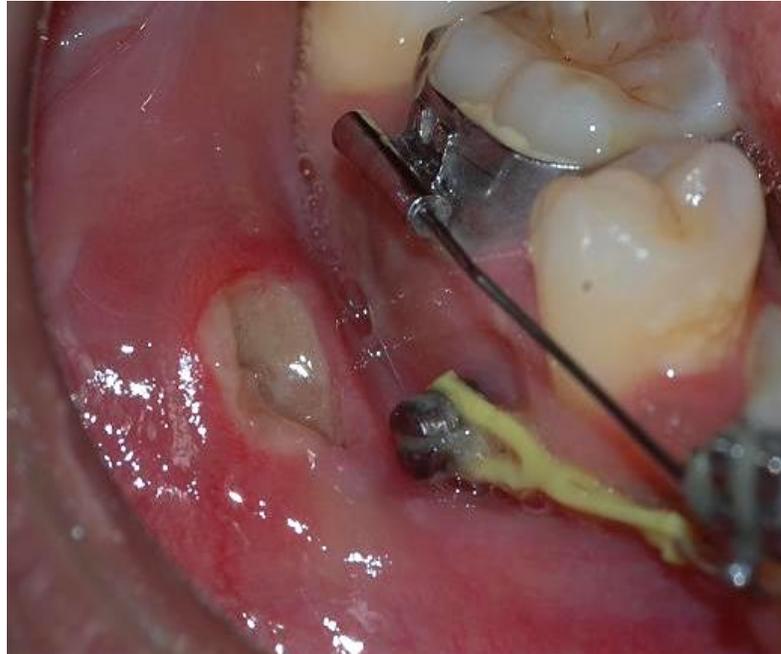


Figura 24: Úlcera traumática. Úlcera mayor con pseudomembrana central y bordes eritematosos no indurados en mucosa de fondo de vestíbulo derecho inferior, asociados a trauma directo de aproximadamente 4 meses de evolución por dispositivo (microimplante) sobre la mucosa oral.

Histológicamente suele tener en su parte superficial fibrina entremezclada con neutrófilos, epitelio superficial adyacente normal o con hiperplasia leve con o sin hiperqueratosis. Además, el tejido conectivo vascular subepitelial puede volverse hiperplásico y provocar la elevación de la superficie.

El manejo de una úlcera de origen traumático se hará con base a eliminar la causa que produce el daño. Logrando así la remisión total de la misma en un tiempo máximo de 15 días. En el caso de no observarse remisión, será necesario biopsiar para su estudio histopatológico.

En el diagnóstico diferencial de las úlceras se podría aplicar los criterios dados por Bradford Hill (Elementos en la Relación Causal) que se basa en la relación etiológica entre una exposición y la aparición de un efecto secundario.

El manejo de las úlceras se les puede considerar dos vías, una no farmacológica que es la eliminación de la posible causa, higiene oral y seguimiento. La otra vía es la propuesta por el uso de fármacos.

De no producirse una respuesta de cicatrización y disminución del dolor debemos sospechar en un proceso de malignidad, considerándose una biopsia incisional para su respectivo estudio histopatológico y de esta forma descartar riesgo de carcinoma.

Morsicatio buccarum

Esta es una afectación mucocutánea que consiste en producir daño por fricción en la superficie de la mucosa bucal o carrillo, de forma inconsciente por un hábito parafuncional, y que puede algunas veces estar vinculada con una disfunción de la articulación temporomandibular (ATM). Es catalogada en ocasiones como un desorden psicológico que el paciente padece.

Su clínica consiste en placas blancas esfaceladas que no desprende al frotar, estas placas con bordes irregulares y algo elevados, su textura es rugosa y puede tener un componente eritematoso y alguna ulceración. Las lesiones que se caracterizan por ser bilaterales en la mucosa, pero también pueden estar limitadas a un solo lado, asociadas al acto de la masticación y oclusión alterada. Generalmente se observa en el área de carrillos en la denominada línea alba o línea de oclusión. Figura 24.

En su histología presenta un epitelio hiperplásico con acantosis e hiperqueratosis, en el estroma se observa infiltrado inflamatorio importante.

La relación entre el trauma crónico y el cáncer oral, para algunos autores consideran al *morsicatio buccarum* como un factor de riesgo, desde el momento que se presenta la hiperqueratosis con una posibilidad a mediano o largo plazo de presentar el epitelio algún grado de displasia.

En el diagnóstico diferencial se deben considerar, el liquen plano oral, pénfigo, penfigoide, candidiasis hiperplásica, nevus esponjoso blanco y leucoplasia. La eliminación del hábito y la observación estrecha de la lesión es la conducta por seguir.



Figura 25: *Morsicatio buccarum*. **A, B,** Lesiones lineales, blanquecinas, hiperqueratósicas que coinciden con la línea de oclusión en mucosa de carrillos bilateralmente.

Morsicatio linguarum

Son indentaciones como marcas dentales o muescas producidas por el borde incisal u oclusal de los dientes sobre el borde lateral de la lengua, debido a una presión constante y excesiva.

Para que esta condición se produzca debe existir un proceso inflamatorio de la lengua. Algunas condiciones como el Síndrome de Down y otras como hipotiroidismo, amiloidosis causada por altos niveles de proteínas en tejidos blandos produciendo una inflamación importante sobre la lengua y trastornos de la articulación temporomandibular asociados a los estados de ansiedad del paciente generando hábitos parafuncionales.

Esta condición que también podemos llamar como lengua festoneada (lengua crenada) puede causar irritación crónica y persistente sobre el borde lateral de la

lengua causando sensibilidad y eritema que es producto de los cambios vasculares en la vasodilatación por la fricción.

Clínicamente se observa con bordes elevados y zonas de depresión que coinciden con los bordes oclusales e incisales, en algunas ocasiones se observa eritema y sensibilidad, las papilas con zonas eritematosas, y el borde lingual podría tener zonas de isquemia debido a la presión a la que es sometida. Figura 25.

En su histología podrá existir algún proceso de hiperqueratosis y acantosis del epitelio. Recordemos que la irritación crónica de un tejido podrá causar daño tisular y en el ADN celular.

La conducta a seguir es el control de hábitos, no requiere biopsia a menos que se observen lesiones ulceradas que no remitan o engrosamiento de tejido descontrolado y controlar los hábitos parafuncionales del paciente sería un manejo conservador.



Figura 26. *Morsicatio linguarum*. Lesión blanquecina, elevada en forma de festoneado, en borde lateral de lengua, bilateral, que coincide con la línea de la oclusión con cúspides de premolares y molares.

Fenómeno de extravasación mucosa (Mucocele)

En el espectro de lesiones generadas por trauma crónico, se mencionan las que involucran tejido glandular como las que se generan en las glándulas salivales menores de labio o mucosa de carrillo.

Los mucoceles son lesiones por extravasación de mucina producto de la ruptura del conducto excretor de la glándula salival con secreción al estroma del tejido conectivo y su consecuente tumefacción.

En su clínica se presentan como una ampolla de, superficie brillante, textura lisa, de color traslucido o rojo azulado según su contenido. Su localización más habitual es en el labio inferior, aunque también suelen aparecer en zona ventral de lengua (mucocele de Blandin –Nuhn), Figura 26. Cuando se presenta en el piso de la cavidad bucal y alcanzan mayor tamaño son conocidos como ránulas.

Desde el punto de vista histológico se puede aceptar dos tipos de mucocele: de extravasación y de retención mucosa.

El mucocele de extravasación tiene en su interior un acúmulo de líquido entre el tejido conectivo y la submucosa, pero no posee el revestimiento del epitelio, pero si aparece tejido de granulación. En contraste el mucocele por retención si posee la cubierta epitelial aunque no tan estratificada, por lo que también se considera una lesión pseudoquistica, y que resulta de la obstrucción del conducto de una glándula salival menor y/o accesoria. En el diagnóstico diferencial existen patologías importantes para su consideración, y no deben ser confundidas por los altos riesgos que esto implicaría. Entre estas se pueden mencionar los hemangiomas, linfangiomas y lesiones vesículo ampollares como el pénfigo.



Figura 27. Mucocele. **a, b,** Ampolla de 1 x 1 cm de diámetro, coloración translúcida violácea, fluctuante a la palpación en labio inferior en paciente femenina de 60 años, de 8 meses de evolución. Historia de mordedura labial. **c,** Ampolla de 1 x 1 cm de diámetro, coloración igual a la mucosa adyacente, consistencia firme, en tercio anterior de zona ventral de lengua.

Neuroma traumático

Es un trastorno que afecta a los nervios periféricos y se produce después de un traumatismo o una cirugía. No es una verdadera neoplasia; más bien, representa un intento de reparación del nervio debido a la no conexión de un axón con otro y el encuentro con otro tipo de tejido cicatricial como el fibroso, lo que resulta en una respuesta exagerada a la lesión, que consiste en una hiperplasia reactiva del tejido nervioso.

Clínicamente, la lesión se desarrolla con mayor frecuencia en el agujero mentoniano, el labio inferior y la lengua, otro sitio puede ser mucosa de carrillo por trauma. Figura 27. Las lesiones intraóseas que surgen en los maxilares son muy poco frecuentes. En zonas del foramen mentoniano suelen generar dolor, sin embargo, en otras áreas y según su crecimiento también parestesia o anestesia.

Histopatológicamente se presentan como lesiones no encapsuladas, que contienen una gran cantidad de fascículos nerviosos dispuestos al azar, dentro de un estroma densamente fibroso. Es posible que se necesiten estudios inmunohistoquímicos para lograr el diagnóstico final, siendo el S-100 el mejor anticuerpo individual. El tratamiento de los neuromas traumáticos es la extirpación quirúrgica, sin esperar recurrencia.

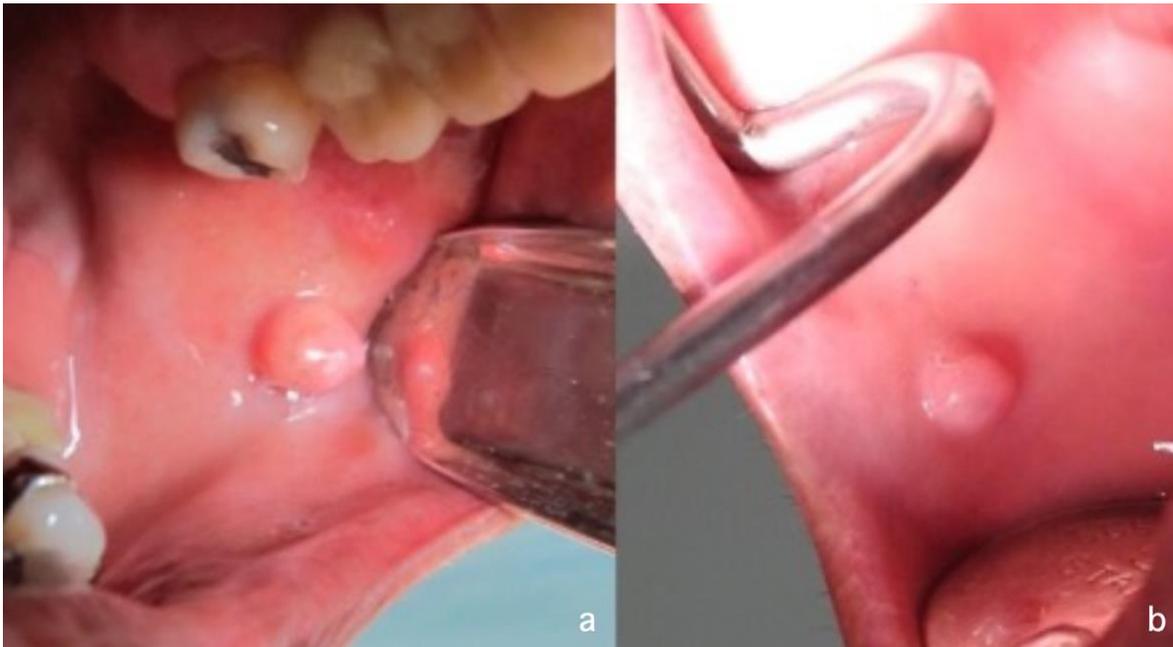


Figura 28. Neuroma traumático. **A,** Lesión nodular, de base sésil, del mismo color que la mucosa adyacente, con bordes definidos en mucosa de carrillo izquierdo. Historia de maloclusión. **B,** Lesión nodular, de base sésil, del mismo color que la mucosa adyacente, con bordes definidos en mucosa de carrillo derecho. Historia de mordida durante la alimentación.

Lesiones modificadas por la irritación mecánica crónica.

Lesiones ampollares

También conocidas como vesiculo-ampollares se generan por la acción de anticuerpos IgG contra las desmogleínas principalmente y también sobre otras proteínas de unión celular en el epitelio, afectando mucosas y piel.

Pueden ser de fácil confusión para el práctico general porque su apariencia clínica son úlceras o erosiones de la mucosa como consecuencia de una lesión primaria como una vesícula que luego evoluciona a una ampolla.

Pénfigo

Enfermedad autoinmune que tiene manifestación clínica tanto en la piel como en la mucosa oral (enfermedad mucocutánea). Por la acción de anticuerpos contra proteínas específicas en las células del epitelio con un curso agresivo y de evolución crónica.

Las dos formas fundamentales del Pénfigo son: Pénfigo Vulgar y Pénfigo paraneoplásico que tienen manifestaciones en piel y mucosa oral, y las describiremos más adelante. Aunque hoy día se reconocen cuatro tipos de pénfigos solo por mencionar los Pénfigos IgA y los Pénfigos Foliáceos que posee manifestaciones sólo en piel y en él se reconocen variantes como el Vegetante y el Eritematoso, todos con características diferentes.

Los Pénfigos son desencadenados por anticuerpos que se dirigen contra las proteínas estructurales conocidas como Cadherinas.

De acuerdo con estudios parece que puede existir una predisposición genética humana con la síntesis de los anticuerpos que normalmente que son las IgG, aunque no hay una evidencia clara del desarrollo de estos autoanticuerpos del cómo actúan sobre los anticuerpos, se considera que existe una interacción entre los desmosomas de los queratinocitos que rompen la adhesión intracelular dando como resultado la acantolisis, y la formación de ampollas intraepiteliales.

Las lesiones ampollares que aparecen en piel y mucosa son denominadas también como mucodermatitis.

Pénfigo Vulgar

De todos los Pénfigos solo el Pénfigo Vulgar y el Paraneoplásico tienen manifestación oral.

Como se mencionó anteriormente es un desorden autoinmune en donde el sistema inmune produce anticuerpos (IgG) específicos contra las desmogleinas presentes en los desmosomas .

Esta es la forma clínica más común entre todos los Pénfigos. En la mucosa oral con frecuencia las lesiones suelen aparecer en la mucosa yugal, paladar blando, y labio inferior coincidiendo que son zonas no queratinizadas. Se caracteriza por ser una enfermedad de curso grave, con formación de ampollas suprabasales o intradérmicas con un contenido transparente en sus inicios y después de unos días su contenido tendrá un aspecto amarillento. Estas ampollas en su curso clínico se rompen dejando superficies erosivas y sangrantes que formarán costras. Figura 28.



Figura 29. Pénfigo Vulgar. Lesiones ampollares que afectan a toda la cavidad bucal. **a, b,** gingivitis descamativa. **c, d, e,** lesiones ampollares y erosivas en mucosa yugal.

Los síntomas incluyen dolor, disfagia y puede encontrarse sobreinfección por *Candida* además se le suma halitosis, tumefacción y edema.

En su histología se puede observar acantolisis del epitelio con queratinocitos y pérdida de la unión desmosomal, se confirma por biopsia e inmunofluorescencia directa el cual demuestra anticuerpos circulantes, otra prueba útil es el test de

Tzanck que demostrara la presencia de células gigantes multinucleada y además las células acantolíticas.

En el diagnóstico diferencial se deben considerar Eritema Multiforme, Aftas, Gingivostomatitis herpética, enfermedad de Manos pies y boca y Liqueen Erosivo.

Se puede realizar una prueba clínica aplicando presión sobre la zona de la mucosa sana y afectada, si aparece una ampolla se puede sospechar de Pénfigo (Signo de Nikolski positivo).

La forma certera del diagnóstico se logra mediante biopsia con márgenes amplios de seguridad, ésta se hace con un análisis histológico y se puede incluir estudios de inmunofluorescencia indirecta que mostrarán los anticuerpos contra los desmosomas.

Pénfigo Paraneoplásico

Esta es un subtipo de Pénfigo y está incluida como una enfermedad mucocutánea, cursa en su clínica con vesículas y ampollas y se le asocia con malignidad subyacente.

El pénfigo paraneoplásico tiene una clínica similar a una estomatitis hemorrágica, con erosiones extensas en la mucosa y que podría estar asociada a una neoplasia oculta.

Las características clínicas del Pénfigo paraneoplásico suelen ser similares al liquen plano oral (LPO), al pénfigo vulgar y el eritema multiforme, las lesiones que aparecen en la mucosa yugal, lengua y labios, suelen ser úlceras y erosiones polimorfas con aspectos necrótico.

En el diagnóstico diferencial se debe considerar algunas neoplasias malignas tales como el Linfoma No Hodgkin. Otra enfermedad a considerar en el diagnóstico diferencial es la enfermedad de Castleman la cual es una enfermedad

linfoproliferativa con un mal pronóstico y está asociada con Linfoma y Sarcoma de Kaposi.

El principal criterio diagnóstico del pénfigo paraneoplásico es la existencia de una neoplasia que justifique las lesiones. Además de los estudios histológicos, inmunofluorescencia directa e indirecta sobre los queratinocitos y a la microscopia se observará acantolisis,

En el presente existen criterios propuestos por Camisa y Helm para el diagnóstico:

Criterios mayores:

- Erupción cutánea o mucocutánea polimorfa.
- Neoplasia interna
- Inmunoprecipitación del suero.

Criterios menores:

- Acantolisis en biopsia
- Inmunofluorescencia directa en tejido perilesional.
- Tinción positiva del citoplasma con inmunofluorescencia indirecta.

Penfigoide de las membranas mucosas

Es un grupo heterogéneo de enfermedades ampollosas de las membranas mucosas y más raramente de la piel. Al igual que en otras enfermedades ampollosas autoinmunes como lo es el pénfigo vulgar, hay autoanticuerpos que afectan al epitelio lo cual forma parte de la actividad de la enfermedad.

Clínicamente afecta mayormente a personas adultas entre 50 y 60 años. Las lesiones orales son las principales, pero también afecta las mucosas nasales, esofágicas, conjuntivas, de laringe y vaginales, como también en menor proporción la piel. Oralmente comparte las mismas características que un pénfigo vulgar, mucho más exacerbado, con mayores áreas de ulceración y dolorosas por la

profundidad o afectación subepitelial en esta patología. De igual manera podría parecer un liquen plano erosivo. Figura 29.



Figura 30. Penfigoide de las membranas mucosas. **a. y b.** Lesiones erosivas, eritematosas, previamente vesiculares y descamativas en encía marginal e insertada, en carrillos y cara ventral de la lengua que cursaron con ardor en las primeras semanas de aparición.

Histológicamente, principalmente a diferencia del pénfigo se evidencia una división de células en el área de la membrana basal y la lámina propia superficial la cual presenta un leve infiltrado de células inflamatorias crónicas. Estudios de inmunofluorescencia directa de zona perilesional muestran en la mucosa una banda lineal continua de inmuno reactantes en la zona de la membrana basal en casi el 90% de los pacientes afectados. Los depósitos inmunes son principalmente de IgG y C3, aunque IgA e IgM también pueden ser identificados.

En el diagnóstico generalmente se hacen pruebas clínicas no específicas de Nikolski, biopsia, estudio histopatológico, estudios por inmunofluorescencia.

Su tratamiento es multidisciplinario interviniendo odontólogos, dermatólogos, oftalmólogos, otorrinolaringólogos y especialistas con experiencia en la administración de quimioterapia. Se recomiendan productos como anestésicos locales, antiinflamatorios y principalmente corticoides tópicos o intralesionales en mucosa oral.

BIBLIOGRAFÍA

- Al-Noaman A. S. (2020). Pyogenic granuloma: Clinicopathological and treatment scenario. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 24(3), 233–236. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_132_19
- Bencini, A.C., Bencini, C.A., Strada, V., Florencia Soldavini, M., Bruno, G.M., Cordeu, M.F., & Cotignola, M.A. (2009). Úlcera eosinofílica de la mucosa oral. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*, 31(4), 257-263.
- De Santana Santos, T., Martins-Filho, P. R., Piva, M. R., & de Souza Andrade, E. S. (2014). Focal fibrous hyperplasia: A review of 193 cases. *Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP*, 18(Suppl 1), S86–S89. <https://doi.org/10.4103/0973-029X.141328>
- Gadea C., Cartagena A., Cáceres A. (2017). Oral pyogenic granuloma diagnosis and treatment: a series of cases. *Revista Odontológica Mexicana*, 21, e244-e252. DOI: 10.1016/j.rodex.2018.01.015
- González Roma LB. (2020). Ulceración por trauma crónico: una lesión simuladora. Informe de un caso clínico. *Rev Asoc Odontol Argent*, 108:57-62.
- Jaimes-Freyre, N. L., *Patología de la mucosa oral*. Santiago: Mediterráneo. 1995
- Jafarzadeh, H., Sanatkhani, M., & Mohtasham, N. (2006). Oral pyogenic granuloma: a review. *Journal of Oral Science*, 48(4), 167–175. doi:10.2334/josnusd.48.167
- Jham, B. C., Costa, N. L., Batista, A. C., & Mendonça, E. F. (2014). Traumatic neuroma of the mandible: A case report with spontaneous remission. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 6(3), e317–e320. <https://doi.org/10.4317/jced.51659>
- Mergoni, G., Meleti, M., Magnolo, S., Giovannacci, I., Corcione, L., & Vescovi, P. (2015). Peripheral ossifying fibroma: A clinicopathologic study of 27 cases

and review of the literature with emphasis on histomorphologic features. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 19(1), 83–87. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.145813>

- Mishra, M. B., Bhishen, K. A., & Mishra, S. (2011). Peripheral ossifying fibroma. *Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP*, 15(1), 65–68. <https://doi.org/10.4103/0973-029X.80023>
- Naderi, N. J., Eshghyar, N., & Esfahanian, H. (2012). Reactive lesions of the oral cavity: A retrospective study on 2068 cases. *Dental research journal*, 9(3), 251–255.
- Nekouei, A., Eshghi, A., Jafarnejadi, P., & Enshaei, Z. (2016). A Review and Report of Peripheral Giant Cell Granuloma in a 4-Year-Old Child. *Case reports in dentistry*, 2016, 7536304. <https://doi.org/10.1155/2016/7536304>
- Neville, B. W. (2015). *Oral and maxillofacial pathology*. St. Louis, Mo: Saunders/Elsevier
- Philip Sapp, J., Eversole, L. R., & Wysocki, G. P. (2004). *Patología oral y maxilofacial contemporánea (2a. ed.)*. Amsterdam: Elsevier
- Regezi, J. A., Sciubba J. J. (2007). *Patología Bucal. Correlaciones clinicopatológicas (3a. ed.)*. México: McGraw-Hill Interamericana
- Rodríguez Archilla Alberto , Raissouni Tarik. (2018). Estudio clínico de 200 pacientes con estomatitis aftosa recurrente. *Gac Med Mex.* ;154:165-171
- Rodrigues, S. V., Mitra, D. K., Pawar, S. D., & Vijayakar, H. N. (2015). Peripheral giant cell granuloma: This enormity is a rarity. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 19(4), 466–469. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.152411>
- Sangle, V. A., Pooja, V. K., Golani, A., Shah, N., Chaudhary, M., & Khanapure, S. (2018). Reactive hyperplastic lesions of the oral cavity: A retrospective survey study and literature review. *Indian journal of dental research : official publication of Indian Society for Dental Research*, 29(1), 61–66. https://doi.org/10.4103/ijdr.IJDR_599_16

- Sharma, S., Chandra, S., Gupta, S., & Srivastava, S. (2019). Heterogeneous conceptualization of etiopathogenesis: Oral pyogenic granuloma. *National journal of maxillofacial surgery*, 10(1), 3–7. https://doi.org/10.4103/njms.NJMS_55_18
- Toche P, P., Salinas L, J., Guzmán M, M. A., Afani S, A., & Jadue A, N. (2007). Úlceras orales recurrentes: Características clínicas y diagnóstico diferencial [Recurrent oral ulcer: clinical characteristic and differential diagnosis]. *Revista chilena de infectología : órgano oficial de la Sociedad Chilena de Infectología*, 24(3), 215–219. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182007000300007>

CAPÍTULO 4

TRASTORNOS ORALES POTENCIALMENTE MALIGNOS Y EL DESARROLLO DE CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS

Trastornos Orales Potencialmente Malignos (TOPM)

En reunión realizada por el grupo colaborador de la OMS para el cáncer oral realizado en Glasgow, encabezado por Warnakulasuriya y cols. (2020) analizaron las alteraciones potencialmente malignas en grupos de pacientes con carcinoma oral de células escamosas, carcinoma verrucoso y lesiones ulceradas en la mucosa oral.

Recordando que la OMS define que toda lesión que tenga alteración de su epitelio tendrá una aumentada probabilidad de progresión hacia una neoplasia maligna. En el caso del trauma crónico de la mucosa en donde se observa la alteración del epitelio y que los factores dentales pueden facilitar la exposición a carcinógenos ya conocidos como el tabaco y el alcohol, estas lesiones producidas por irritantes sumados a factores de riesgos están asociados al sistema inmunitario innato para la progresión tumoral, incluyendo los procesos inflamatorios que transforman el microambiente tumoral.

Los estudios previamente mencionados tenían por objetivo establecer criterios para distinguir cuando la lesión es producto de una irritación mecánica crónica y cuando no lo es. Los criterios logrados en consenso por el grupo investigador fueron los siguientes:

1. Lesión objetiva, compatible con origen mecánico con un tiempo de evolución de más de un mes es decir 4 semanas.
2. El factor traumático debe estar en contacto directo con la lesión.
3. El agente mecánico irritante debe estar en la cavidad bucal antes del inicio de la lesión.

La definición actual de trauma crónico es el resultado de una acción mecánica, repetitiva sobre la mucosa oral, una acción mecánica que puede ser producida por elementos dentales propios del paciente.

Existen distintos factores que pueden provocar el trauma en la mucosa los cuales son los responsables del daño producido al tejido. Esta irritación mecánica es la que posiblemente podría convertirse en una alteración potencialmente maligna.

El proceso de una neoplasia es muy complejo y conlleva a múltiples etapas, y que algunos cambios que se producirán a nivel celular podrán producirse de forma rápida y otros lentos.

Actualmente se aceptan dos vías para el desarrollo del cáncer, una de ella es la relación directa con factores de riesgos ejemplo tabaquismo y consumo de alcohol como los más frecuentes, pero también existe una segunda vía también aceptada, que es la exposición a infecciones por virus del papiloma humano (VPH), más específica la infección producida por las cepas 16 y 18.

También existen estudios que mencionan una tercera vía que está relacionada con los IMC, aquí se han estudiado el rol de las células inflamatorias en estos procesos de irritación mecánica sobre la mucosa oral, interviniendo también factores de crecimientos y citocinas que aparecerán en estos procesos.

Esta irritación crónica produce, daños en el ADN celular, impide la reparación del ADN, altera el proceso de transcripción, inhibe la apoptosis y estimula la angiogénesis, dando paso al proceso de iniciación, promoción y progresión de la neoplasia.

Los factores que con mayor frecuencia se ven involucrados como irritantes crónicos sobre la mucosa oral serían los elementos protésicos sean fijos o removibles, implantes dentales sin su respectiva corona, elementos de ortodoncia, prótesis totales mal adaptadas y con flancos sobre extendidos o ásperos, y las propias piezas dentales con fracturas de sus estructuras, o sus restauraciones desbordantes o fracturadas.

Otros factores también estudiados son los hábitos parafuncionales como la succión crónica de la mucosa el *morsicatio buccarum*, ausencia de guía canina y la interposición lingual.

También algunos autores han analizado que la mayor incidencia de traumatismos crónicos por irritantes de la mucosa oral se da en pacientes adultos mayores que utilizan prótesis totales, de acuerdo a un análisis hecho por Blanco y col, esta mayor incidencia se da por cambios propios de la mucosa de estos pacientes, como son adelgazamiento y atrofia del epitelio , aplanamiento de la interfase epitelio-conectivo, disminución de papilas, y desarrollo de lesiones vasculares y melánicas, sin dejar de mencionar la atrofia y disminución de la secreción de glándulas salivares (hiposalivación).

A continuación, se describirán algunas de estas lesiones o hallazgos clínicos con potencial de malignidad.

Leucoplasia

La OMS define leucoplasia como una lesión predominantemente blanca de la mucosa oral que no puede caracterizarse como ninguna otra lesión conocida y con una elevada tendencia a convertirse en un cáncer oral.

Otras definiciones propuestas son la de los autores Warnakulasuriya y cols. (2007) que hace énfasis en que el término de leucoplasia debe usarse para reconocer placas blancas de riesgo dudoso habiendo excluido otras enfermedades o desórdenes conocidos que no suponen un aumento del riesgo de cáncer. Van der Waal (2015). La define como una placa predominantemente blanca que no puede

ser caracterizada clínica o patológicamente como ningún otro desorden, la leucoplasia oral tiene un riesgo elevado de desarrollar cáncer tanto en una zona cercana a la leucoplasia como en cualquier parte de la cavidad oral de la región de cabeza y cuello.

Esta lesión está relacionada con muchos factores, entre los más destacados el consumo o hábito de tabaquismo, consumo de alcohol y trauma por fricción. Otros factores por considerar es la infección por Virus de Epstein-Barr en pacientes afectados por virus de inmunodeficiencia humana.

También se asociado a la aparición de la leucoplasia la irritación mecánica crónica por aparatología protésica o incluso el consumo de nuez de areca y betel costumbre que se da en otras culturas, a eso se añade la sobre infección crónica por *Candida Albicans* y Liquen Plano. Sin embargo, si la aparición de la placa blanca está asociada a los factores antes mencionados se descartará que se trate de una leucoplasia.

Hoy día las leucoplasias se han clasificado desde el punto de vista clínico en dos variantes, leucoplasias homogéneas y leucoplasia no homogéneas. Cada una de ellas con un posible porcentaje de malignización que puede variar de un 5% al 25% dependiendo de su presentación clínica y los factores de riesgos que se vean involucrados, estos podrán transformarse en una neoplasia

Los sitios más comunes donde se ubica son en la mucosa bucal, vestíbulo, paladar y región retromolar. Las lesiones que puedan estar ubicadas en zona ventral de lengua, piso de boca serán las de mayor riesgo de transformación maligna.

A nivel clínico existen algunos criterios para determinar la posible malignidad de la leucoplasia, por ejemplo; cuando se observa un halo eritematoso que persiste con ulceración y crecimiento rápido y con algunos cambios en su textura y superficie. El aspecto clínico más común es una placa blanca que no desprende, de bordes elevados, textura rugosa y superficie opaca (Figura 30 y 31).



Figura 31. Leucoplasia. Lesión blanca, elevada, confluyente, de bordes irregulares, no dolorosa, en zona de reborde edéntulo extendiéndose a mucosa de labio inferior, no desprende al raspado, tiempo de evolución de más de 10 años, de aparición desconocida. (Cortesía Dr. Esteban Morales).

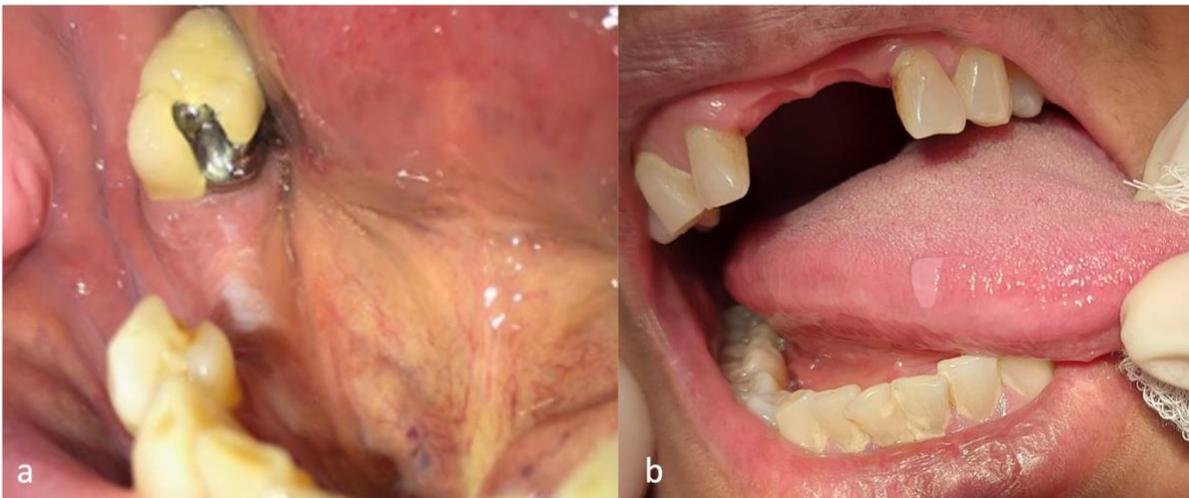


Figura 32. Leucoplasia. **a,** Lesión blanca, elevada, de bordes regulares, no dolorosa, en zona de reborde edéntulo, no desprende a la manipulación con gasa, tiempo de evolución 2 años, de aparición desconocida. **b,** Lesión blanquecina, plana con elevación de relieve, de bordes bien definido, en lengua lateral derecha, tiempo de evolución 1 año, de aparición desconocida.

Clínicamente su diagnóstico será provisional y que solo será definido por una confirmación por biopsia cuando la lesión ha persistido por más de 2 a 4 semanas, habiendo eliminado algún factor irritante existente, ya que los diagnósticos aquí esperados podrán ser desde hiperqueratosis pasando por una posible displasia-carcinoma in situ hasta un carcinoma de células escamosas.

En su histología se pueden observar como un epitelio con hiperplasia, con alguna hiperqueratosis o hiperparaqueratosis y acantosis. Existen cambios epiteliales en las leucoplasias homogéneas y no homogéneas pudiendo tener cambios celulares con displasia y sin displasia, lo cual es determinante para establecer su progresión a COCE. Los biomarcadores moleculares actuales podrían ayudar como coadyuvantes del diagnóstico final.

Siendo la histopatología el *Gold Standard* en diagnóstico para esta lesión no podemos descartar otras ayudas diagnósticas que nos aportarán a determinar el estadiaje clínico de una leucoplasia como lo son las tinciones, luces fluorescentes, tales como el *Vel scope*, *Identafi* y *Narrow Band Imaging* que utilizan distintas longitudes de onda de luz., todos tienen el objetivo de detectar precozmente las lesiones sospechosas de malignización.

Por otro lado, de mucha utilidad se puede recomendar las fotografías intraorales para tener un triaje oportuno asociado al conocimiento de factores de riesgo que pudieran estar asociados a las lesiones producto de factores irritantes crónicos.

Las fotografías intraorales podrán mostrar al paciente la evidencia de cambios en la mucosa oral.

A continuación, se describen las diferentes estrategias diagnósticas:

1. Azul de Toluidina ; las posibles lesiones sospechosas o áreas de la mucosa con riesgo, se colorean de azul, esto es debido a la retención del colorante en dichas zonas las demás áreas serán aclaradas. La zona coloreada se le considerara como sospechosa. Aquí se han teñido el ADN y las células

displásicas. Otros colorantes son el rosa Bengala, Yodo Lugol, algunos presentan una alta sensibilidad, pero una baja especificidad.

2. Métodos a base de iluminación: Se basan en la absorción de la luz fluorescente por el tejido epitelial sano y el supuesto patológico.

La iluminación directa del tejido por una luz fluorescente establece una reflexión del tejido o epitelio sano en el cual la absorción de la luz será completa. (el área quedará oscura) o sea que no se refleja la luz. El tejido sospechoso se observa con una coloración o mancha blanca o de otra tonalidad.

Esta técnica requiere de un aclarado previo de la mucosa con una solución de ácido acético al 1% por un minuto.

Otro método es el uso combinado de luz fluorescente con el azul de Toluidina logrando resultados óptimos.

3. Método de *CitoBrush*: Este método se basa en la toma de una muestra de la lesión sospechosa por medio de un cepillo diseñado para este fin, aquí no es utilizado anestésicos, y la muestra es colocada en portaobjeto y luego fijada.
4. Biomarcadores: Que actúan sobre la metilación del ADN celular en términos actuales son muy pocos los aprobados por las instituciones regentes, o encargadas de su vigilancia en el uso clínico.

Se puede mencionar ZNF582, que su hipermetilación expresa la metástasis, actuando como un gen supresor de tumor, actúa satisfactoriamente sobre el carcinoma de esófago.

El PAX-1 que también trabaja como un gen supresor de tumor y posee un alto grado o nivel de metilación en el cáncer oral.

Cabe mencionar el Ki67 como un biomarcador inmunohistoquímico el cual se comporta como una proteína nuclear que regula la proliferación celular, cuya

sobreinmunoexpresión es asociada al pronóstico del cáncer de mama. Este actúa sobre células mesenquimales estromales.

En términos generales la metodología para utilizar los biomarcadores es extrayendo células epiteliales, por medio de raspado de la zona sospechosa, para ser sometidas dichas células a la extracción de su ADN o genoma, para demostrar que la citosina no metilada se convertirá en Uracilo. Y la citosina no metilada no presenta cambios.

Quizás uno de los biomarcadores más utilizados hoy día, para detectar procesos de neoplasias en cavidad oral es el S100A7 que es una proteína de unión al Calcio, la sobreexpresión de esta proteína estará presente en el cáncer oral y en las lesiones displásicas con alto grado o posibilidad de malignización.

Por su parte el estadiaje clínico de las leucoplasias se ha dividido en dos categorías basándose en el tamaño de la leucoplasia y los resultados histológicos con la presencia de displasia o no (Escribano-Bermejo y cols. 2009).

Estadiaje clínico de las leucoplasias

El concepto de displasia según la OMS es sinónimo de neoplasia intraepitelial, hiperplasia epitelial, todos implican cambios citológicos y arquitectónicos en el epitelio.

Criterios usados para el diagnóstico y confirmación de displasia:

1. Estratificación epitelial irregular
2. Pérdida de la polaridad de las células basales
3. Crestas epiteliales en forma de gota
4. Aumento en número de figuras mitóticas
5. Presencia de mitosis en la mitad superior del epitelio.
6. Queratinización prematura
7. Hiperplasia de la capa basal

8. Pérdida de la adhesión intercelular.

En los cambios citológicos se observa:

1. Núcleos en aumento de su tamaño.
2. Hiperchromatismo nuclear.
3. Pleomorfismo nuclear.
4. Aumento en la relación núcleo citoplasma.
5. Aumento de la actividad mitótica.
6. Mitosis anormales.

En la clínica se tomaría en cuenta el tamaño de la leucoplasia:

L1 menor de 2cm tamaño de una o múltiples leucoplasias juntas.

L2 de 2 a 4 cm tamaño de una leucoplasia o múltiples leucoplasias juntas.

L3 mayor de 4 cm tamaño de una leucoplasia o múltiples leucoplasias juntas.

L4 Tamaño no especificado.

Patología:

P0 Sin displasia epitelial.

P1 displasia epitelial leve-moderada-a severa.

P2 displasia epitelial no especifica en el informe.

Sistema de estadiaje:

Estadio 1 : L1P0

Estadio 2: L2P0

Estadio 3: L3 P0 – L1 L2 P1

Estadio 4: L3 P1.

El tratamiento de la leucoplasia una vez se ha establecido que hay displasia epitelial será manejado según criterios de COCE, el cual será descrito en el siguiente capítulo.

Eritroplasia

Se define como una condición que según la OMS no puede ser caracterizada clínica ni patológicamente como otra patología existente y su origen es desconocido, aunque la mayoría de las personas reporta como factor de riesgo el consumo de tabaco y alcohol, pero también se le puede adicionar otros factores de riesgo como deficiencia nutricional, e inmunosupresión.

Las características clínicas de este tipo de lesión se presentan como mácula o placa de color rojo y esto es debido al poco grosor epitelial y microcirculación del epitelio, que se distingue por tener una superficie brillante lisa o aterciopelada, con sus bordes generalmente mal definidos y en ocasiones elevados, casi siempre son asintomáticas.

Las eritroplasias poseen la mayor tasa de transformación maligna en comparación con otros TOPM, además suelen estar junto a componentes leucoplásicos en donde se les denomina leucoeritroplasia.

Su ubicación en la cavidad oral suele presentarse en zonas de paladar duro, paladar blando, piso de boca, mucosa yugal y borde lateral de lengua.

Existen lesiones de aspecto eritematoso como la candidiasis eritematosa asociada a estomatitis subprotésica por el uso frecuente de prótesis dentales mal adaptadas y con deficiencia de higiene, se observa habitualmente en el paladar duro, con las características clínicas antes mencionadas. Se recomienda en estos casos definir si la sobre infección, es debido a una inmunosupresión o si es debida a una fricción continua de la prótesis existente ya que las estomatitis paraprotésicas producen este tipo de lesión en su sitio de apoyo, paladar duro o el reborde alveolar. Figura 32.



Figura 33. Estomatitis subprotésica. Lesión macular roja confluyente con zonas del mismo color de la mucosa del paladar, de bordes irregulares, no dolorosa, de aparición desconocida. Asociada a uso de prótesis bimaxilar mal adaptada, posible simulación de lesión eritroplásica.

Habitualmente al retirar la prótesis las lesiones de Estomatitis periprotésicas remiten en un periodo de 14 días; si estas lesiones no remiten se sugiere biopsia incisional o excisional, ya que como hemos dicho las eritroplasias tienen el mayor porcentaje de presentar malignidad incluyendo un carcinoma *In-Situ* o Invasivo.

Una lesión que clínicamente podría presentarse como una placa o mácula roja es la enfermedad autoinmune conocida como Lupus Eritematoso Sistémico que presentan úlceras y placas rojas que se localizan en el paladar duro, estas lesiones orales pueden ser los primeros signos indicativos de la enfermedad autoinmune.

En su histología el epitelio se observa atrófico seguido por un estroma con un amplio infiltrado inflamatorio y a mayor aumento cambios displásicos desde leves hasta avanzados intraepiteliales que son indicativos de una progresión hacia un CCE, dependiendo de los grados de displasia, observados.

Los cambios displásicos son determinados tanto por los cambios estructurales y los arquitectónicos que se dan a nivel celular, los cuales se describen más adelante.

Por otro lado es importante recordar que la presencia del infiltrado inflamatorio crónico existente hace alusión a que en este tejido afectado se está presentando una gran actividad de liberación de citocinas proinflamatorias, promoviendo un microambiente inflamatorio que puede terminar generando a nivel molecular lo que se conoce como un microambiente tumoral, el cual describiremos más adelante.

Liquen plano oral

El Liquen Plano Oral (LPO) es considerado como una enfermedad de tipo autoinmune que está mediada por Linfocitos T en su fisiopatología.

Está dentro de las enfermedades que se manifiestan con un proceso inflamatorio crónico, pero su etiología aún no es del todo clara. Hasta ahora se cree que tiene una relación muy estrecha con trastornos psicósomáticos (por ejemplo: estrés), que podrían ser un factor desencadenante de la enfermedad.

Se presenta con frecuencia en zonas de traumatismo crónico, con especial acento en la zona de la mucosa yugal, este traumatismo crónico como se ha observado tendrá un rol importante en la transformación maligna con la activa participación de los Linfocitos T, involucrados en los procesos inflamatorios.

Las manifestaciones clínicas están enmarcadas al menos en 6 diferentes patrones o variantes según distintos autores: Reticular, papular, en placa, atrófico, erosivo y ampollar.

El liquen plano reticular es más frecuente que la forma erosiva, generalmente es asintomático, Se localiza principalmente en zona posterior de la mucosa yugal de manera bilateral, lengua lateral y dorsal, las encías, el paladar y borde bermellón. La melanosia posinflamatoria ocasionalmente acompaña a las estrías reticulares

blancas (estrías de Wickham), particularmente en personas de color. El patrón reticular puede no ser tan evidente en algunos sitios. Figura 33.

El Liqueen plano erosivo, es más significativo para el paciente porque las lesiones suelen ser sintomáticas. Clínicamente, podría presentar zonas de eritema con ulceración central de diversos grados. Cuando la atrofia y la ulceración están confinadas a la mucosa gingival, se observa el patrón de gingivitis descamativa, lo cual hace necesario la toma de biopsia que pretende hacer diagnóstico diferencial con penfigoide de la membrana mucosa y pénfigo vulgar. Figura 34 y 35.

Las presentaciones papular, en placa y ampollar son menos frecuentes como manifestaciones clínicas únicas del LPO. Figura 36

Histológicamente las lesiones de Liqueen Plano Oral (LPO) se observaran en la capa superficial del epitelio una hiperqueratosis y que clínicamente se verán como estrías o placas de color blanco que pueden o no ulcerarse. En el tejido conectivo se pueden observar los llamados cuerpos de *Civatte* o cuerpos coloidales ubicados en la zona basal epitelial.

Otros criterios histopatológicos:

1. Infiltrado inflamatorio en forma de banda con predominio de linfocitos en la lámina propia.
2. Licuefacción de células basales.
3. Hiperqueratosis
4. Acanthisis
5. Ausencia de displasia
6. Exocitosis linfocitaria.

No se debe confundir con las lesiones de tipo Liqueenoides que aunque poseen similitudes clínicas e histológicas, las lesiones liquenoides se desencadenan por el uso de fármacos de uso sistémicos, y lesiones orales de injerto contra huésped.

Estudios demuestran que entre las variantes de LPO la variante reticular y el erosivo eritematoso han demostrado ser las de mayor probabilidad de transformación maligna.

Para el diagnóstico certero se ha recomendado biopsia y pruebas diagnósticas de inmunofluorescencia directa.

En el diagnóstico diferencial de forma precoz entre el liquen plano oral y una displasia liquenoide que es una entidad que se le considera como fase inicial de una transformación maligna está recomendado en manejo por oncología.

El tratamiento del liquen plano oral no deja de ser difícil ya que posee periodos de remisión espontánea y de activación., debido a que los queratinocitos del LPO producen citocinas que estimulan la activación de linfocitos T posibilitando así que la lesión sea crónica.

En sus inicios se recomienda un manejo conservador y observando la existencia o no de un factor de traumatismo que pueda estar relacionado con la lesión existente como lo sería una úlcera.

Los factores traumáticos que deben ser tomados en cuenta, son dientes fracturados con bordes filosos que estén alterando la mucosa o el borde lateral de lengua, otros elementos a considerar son las aristas de prótesis removibles y prótesis totales, sin dejar de lado otros factores que inciden en un aumento de riesgo para la malignización de la lesión como sería el uso de tabaco y el consumo de alcohol. Es importante vigilar la higiene oral del paciente y eliminar factores irritantes como el cálculo dental.

El uso de corticosteroides de forma tópica ha proporcionado en el tratamiento inicial y como terapia de mantenimiento buenos resultados.

Las enfermedades sistémicas que hoy día guardan relación con el LPO pueden ser: Hipertensión arterial, virus de hepatitis C , diabetes mellitus, enfermedad injerto contra huésped.



Figura 34. Liquen Plano Oral Reticular. Lesiones erosivas entrelazadas con blanquecinas (estrías de Wickham), que se extienden desde encía marginal de molares superiores derechos hasta fondo de vestíbulo y mucosa de carrillos, bilateralmente, de aproximadamente 6 meses de evolución, con periodos de desaparición.



Figura 35. a, b, c, Lesiones en bordes laterales de lengua y zona retromolar, blanquecinas, indoloras, de 3 meses de evolución. (Cortesía del Dr. Ismael Vergara)



Figura 36. Liquen Plano Oral Erosivo. Lesiones erosivas con áreas localizadas de ulceración generalizada que involucra encía marginal e insertada en paciente femenina de 32 años de edad. Origen autoinmunitario.



Figura 37. Liquen Plano Oral en Placa. Lesiones en toda la extensión de la cara dorsal lingual, elevadas en forma de placa, blanquecinas, no dolorosas, de meses de evolución, con posible sobreinfección micótica.

Transformación maligna del liquen plano oral

El Liquen Plano Oral es una enfermedad autoinmune con predominio en el género femenino que se presenta mayormente en pacientes de 60 años en adelante. Algunos autores han reportado la asociación del proceso inflamatorio crónico de la enfermedad con desencadenante del inicio de la cancerogénesis en el epitelio de la mucosa bucal.

Shi y cols. 2010, demostraron en sus estudios una frecuencia de 0.4% al 5.3% que puede tener el LPO un potencial de malignidad, sin embargo, aún del todo no es conocida totalmente como es la transformación maligna de la enfermedad.

Otro estudio realizado por Holonen y cols., Llevado a cabo entre los años 1969 a 2014 estudio de cohorte en 13,100 pacientes de género femenino que tenían un diagnóstico previo de LPO, demostró un alto riesgo de padecer cáncer de la mucosa oral, siendo el labio inferior la ubicación más frecuente en un 95% de las mujeres estudiadas seguida de la lengua, esófago y laringe.

Otros estudios recientes que mencionan al LPO y a las reacciones liquenoides orales (Un término utilizado para describir lesiones que poseen características clínicas e histológicas similares al LPO, pero que tienen un componente o factor etiológico identificable). Intentan demostrar que las reacciones liquenoides tienen una mayor capacidad de transformación maligna que el LPO.

En la clínica las lesiones de reacciones liquenoides tienden a ser unilaterales y erosivas, y en su histología muestra un infiltrado inflamatorio linfocitario un poco más difuso.

Aquí en este proceso juega un rol importante la Ciclooxygenasa-2 (Cox-2) en el proceso típico de inflamación y la carcinogénesis, ya ha sido comprobado que la sobreexpresión de la Cox-2 está asociada a el crecimiento de tumores, invasión y metástasis de las neoplasias, lo cual ha sido demostrado en el carcinoma de células

escamosa, lo cual no ocurre en el proceso de la respuesta inflamatoria normal, las células inmunocompetentes se destruyen por la apoptosis.

Recordemos que en las neoplasias en especial en el cáncer bucal la inflamación es común, lo mismo ocurre en la enfermedad del LPO, leucoplasias y fibrosis oral submucosa, entre otras.

Otro factor que se debe considerar en el proceso de carcinogénesis e inflamación además de la sobreexpresión de la Cox-2 es el Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF)

Este factor cuando sufre sobreexpresión impacta negativamente en la progresión tumoral.

El LPO tiene características de malignidad ya que en ella se acumulan distintas anomalías que afectan el ADN, los oncogenes y los supresores de tumor como el P53.

Desde el punto de vista para la detección precoz de la neoplasia en los estadios más tempranos se emplean marcadores moleculares como el Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) el cual estaba sobre expresado, evitando así procedimientos invasivos.

Algunos estudios concluyen que las células epiteliales del LPO no se ven afectadas por la apoptosis sino más bien que se involucran en el desarrollo del ciclo celular, determinando que exista una proliferación en un ambiente adecuado para la transformación maligna.

Hiperqueratosis Friccional

Existen numerosas manifestaciones de lesiones blanquecinas que producen queratinización del epitelio bucal y que pueden llegar a clasificarse por su aspecto clínico como leucoplasias, entre las mencionadas la queratosis friccional.

La característica clínica de una hiperqueratosis friccional es una placa blanca de bordes elevados e irregulares, de superficie que suele ser rugosa y opaca, de consistencia firme. Su aspecto blanquecino característico es una reacción del epitelio frente a la noxa y que no desprende al ser frotada. Esta lesión también se presenta con mucha frecuencia en la mucosa yugal y borde lateral de lengua, al igual en zona retromolar inferior. Con frecuencia se le asocia a hábitos parafuncionales que posee el paciente, también tienen gran incidencia las aparatologías de ortodoncia que al roce continuo de la mucosa producen el daño al tejido, las prótesis mal adaptadas y restauración defectuosas. Figura 37.

Se han podido observar también que deportes extremos que generan gran ansiedad y estrés al individuo, por hábitos y movimientos impropios de la lengua o de la mandíbula lesionan continuamente la mucosa oral.

Puede estar acompañada con algunas sintomatologías que van de leve a moderadas, limitando al paciente en su masticación, deglución, es importante no olvidar que estas sintomatologías también suelen aparecer en los procesos potencialmente malignos.

Se recomienda establecer un diagnóstico diferencial con diversas entidades tales como:

1. De etiología infecciosa, candidiasis, verrugas víricas, sífilis, leucoplasias.
2. De etiología exógenas, traumatismos, leucoedema, *morsicatio*, estomatitis por tabaco, queratosis por masticar tabaco.
3. De etiología por proceso inflamatorios, liquen plano, lengua geográfica.
4. De otros orígenes neoplásicos, leucoplasia proliferativa verrucosa, displasia epitelial y COCE.

En su histología se observa en epitelio con engrosamiento (acantosis) e hiperqueratosis u ortoqueratosis, lo cual hace que técnicamente tenga un aspecto blanco. No obstante, algunas patologías que también presentan acantosis epitelial, por ejemplo, la hiperplasia pseudoepiteliomatosa que se observa en la papilomatosis del paladar y en la candidiasis hiperplásica.

Hoy día el tratamiento recomendado de la queratosis friccional es la elaboración y uso de placas o guardas oclusales para proteger la mucosa.

Como alternativa también la valoración y manejo de las afectaciones de origen psicológicos productos de movimientos parafuncionales, también revisar la existencia de restauraciones defectuosas la cual deberán ser eliminadas o cambios de prótesis dentales mal adaptadas.



Figura 38. Hiperqueratosis friccional. Lesión tipo placa, blanquecina, de bordes irregulares, bilateral en bordes de la lengua, sin sintomatología. Historia de hábito parafuncional de contacto con aparatología de ortodoncia.

Displasia epitelial

El concepto de Displasia Epitelial (DE) hace referencia a un defecto en el proceso de maduración y crecimiento del epitelio, esta alteración se produce en el ADN celular producto de cambios genéticos y epigenéticos que van a alterar la morfología o arquitectura y citología celular.

Casi siempre la DE está asociada a un proceso de premalignidad, ya que es considerada como un predictor, aunque no todas las displasias evolucionan a malignidad (carcinoma *in situ*). Para esto se han considerado criterios observados en grados de displasia y cambios en la arquitectura y citología.

El COCE es la neoplasia de origen epitelial más frecuente en la cavidad oral, ocupando casi el 90% de los casos, siendo atribuido a factores de riesgos con el consumo de alcohol, el tabaquismo en cualquiera de sus formas, el VPH, factores irritantes crónicos entre otros.

Sin embargo para que se establezca la enfermedad neoplásica como tal deben estar presente alteraciones morfológicas en las células y que se les conocen como Trastornos Orales Potencialmente Malignos (TOPM).

Frente a TOPM como las leucoplasias, eritroplasias, eritroleucoplasias, fibrosis oral submucosa, la mejor conducta es la toma de biopsia o aplicar el método de tamizaje para lograr un diagnóstico precoz.

El cambio en la arquitectura celular debe pasar por multietapas que van desde una célula morfológicamente normal, pasando por una hiperplasia celular, distintos grados de displasia caracterizados por atipia celular, en la cual la célula tiene transformaciones en su arquitectura y la propia citología.

Estas transformaciones celulares a nivel de morfología histológica y cambios arquitectónicos epiteliales que apreciamos a continuación. Tabla 4 y 5.

Tabla 4. Cambios citológicos epiteliales propuestos por la OMS- 2017

CAMBIOS CITOLÓGICOS
Variación anormal nuclear de tamaño
Variación anormal en forma de núcleo
Variación anormal en tamaño celular
Variación anormal en relación núcleo citoplasma
Mitosis atípica
Aumento en número y tamaño de núcleos
hipercromasia

Tabla 5. Cambios arquitectónicos epiteliales propuestos por la OMS- 2017

CAMBIOS ARQUITECTÓNICOS
Estratificación irregular
Pérdida de polaridad celular basal
Papilas en forma de gota
Aumento de mitosis
Mitosis atípicas
Queratinización prematura de células
Formación de perlas de queratina
Pérdida de cohesión epitelial

Estos cambios son establecidos bajo criterios que fueron revisados por la OMS, en el 2017 el cual se concluye en un consenso que el diagnóstico de displasia será orientado al concepto histológico de los TOPM, y se ha estimado que deben utilizarse marcadores moleculares de la arquitectura y citología.

La nueva clasificación del 2017 por la OMS hace algunos cambios basándose en las características observadas histológicamente, así se elimina el concepto de acantosis epitelial e hiperplasia y carcinoma *in situ*. El cual es sinónimo de displasia grave.

También se elimina el criterio de aumento de tamaño nuclear, y se incluye la pérdida de cohesión de células epiteliales. Estos cambios lo que buscan es mejorar el manejo y terapéuticas del paciente.

Los cambios displásicos epiteliales se han clasificado y modificado a través de los años tanto por expertos como por la OMS. Ranganathan y cols. en el año 2019 propusieron en la siguiente tabla estas modificaciones: Tabla 6.

Tabla 6. Comparación de Sistemas de Clasificación para el Diagnóstico Histopatológico de Displasia Epitelial Oral.

Clasificación de la OMS de 1978	Clasificación OMS 2005	Clasificación OMS 2017	SIN 2005		Clasificación de Liubliana 2003	SIL 1988	Sistema OIN/CIS (JSOP) 2010	Sistema binario 2006
Displasia leve	Hiperplasia escamosa	Displasia leve	SIN 1	Displasia de bajo grado	Hiperplasia de células escamosas (simple)	Hiperplasia/queratosis	Epitelio atípico reactivo	Riesgo bajo
	Displasia leve				Hiperplasia de células basales/parabasales*	SIL I (grado bajo)	Displasia epitelial oral	
Displasia moderada	Displasia moderada	Displasia moderada	SIN 2	Displasia de alto grado	Hiperplasia atípica**	SIL II (grado alto)	OIN/CEI (JSOP) †	Alto riesgo
Displasia severa	Displasia severa	Displasia severa	SIN 3***		Carcinoma in situ			

La hiperplasia de células basales/parabasales puede parecerse histológicamente a una displasia leve, pero la primera es una lesión conceptualmente benigna y la segunda es el grado más bajo de las lesiones precursoras, **las lesiones que representan un "epitelio de riesgo" requieren un seguimiento estrecho y una evaluación histológica repetida para reconocer cualquier progresión; analogía aproximada a la displasia moderada y severa, ***SIN 3 incluye displasia severa y carcinoma in situ, †clasificado como tipos diferenciado y basaloide, con variaciones de transición entre los dos (varias variaciones no se mencionan

en la definición de clasificación de la OMS). SIL: Lesión intraepitelial escamosa, SIN: Neoplasia intraepitelial escamosa, OIN: Neoplasia intraepitelial oral, CIS: Carcinoma in situ, JSOP: Sociedad Japonesa de Patología Oral. Tomado de Ranganathan y cols. 2019 y traducido al español.

Como ya se describió con anterioridad los diferentes sistemas de clasificación para el diagnóstico histopatológico de displasia epitelial oral, se mostrará a continuación la histología de este estadiaje de displasia basado en 2 de estas clasificaciones. Figura 33.

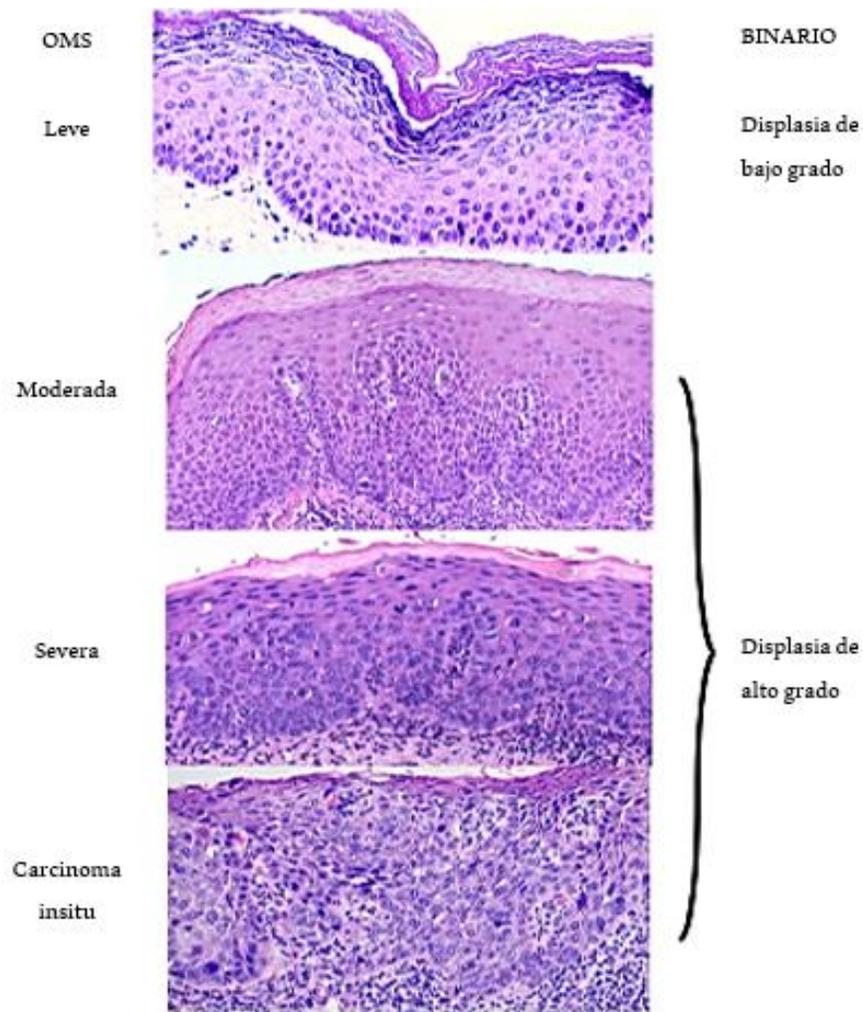


Figura 39. Displasia epitelial con cambios arquitectónicos epiteliales propuestos por la OMS (2005) y Sistema Binario (2006).

También podemos mencionar el sistema de clasificación propuesto por Smith y Pinborg basado en la atipia epitelial:

Tabla 7. Atipia celular en displasia según Smith y Pindborg (1969).

TIPO DE ATIPIA CELULAR
0-10 grado de displasia Sin displasia
11-25 grados displasia leve
26-45 grados displasia moderada
> 45 grados displasia severa

Carcinoma Oral de Células Escamosas

El carcinoma oral de células escamosas (COCE), es la sexta neoplasia más común de las regiones de la cabeza y el cuello y representa el 80-90% de los tumores malignos de la cavidad oral. Según datos epidemiológicos de incidencia se han presentado para el año 2018 un estimado 300 000 nuevos casos de cáncer oral en todo el mundo con 145 000 muertes. Las tasas más altas de incidencia y mortalidad se han registrado en el sudeste asiático. El 90% de los casos de cáncer oral y faríngeo se clasifican como carcinomas de células escamosas. El 40% de los casos de cáncer de cabeza y cuello se desarrollan en la cavidad oral, el 15% en la faringe y el 25% en la laringe.

El COCE generalmente surge en personas de mediana edad y mayores con una ligera predilección por los hombres, aunque la incidencia en la población femenina ha aumentado en los últimos años debido a que los factores de riesgo más comunes como lo son el consumo de tabaco y alcohol ya se presentan en ambos sexos con la misma frecuencia.

La etiología del COCE es multifactorial incluye tabaco, alcohol y betel quid con y sin tabaco añadido como los principales factores de riesgo, pero además se incluyen otros factores los cuales se denominan epigenéticos como microbianos, dieta, estado socioeconómico y sustancias cancerígenas ocupacionales, etc. El tabaco, el alcohol y el virus VPH inducen estas alteraciones genéticas (inclusive trastornos claves como el receptor de factor de crecimiento epidérmico, TP53, NOTCH1 y Ciclina D1, etc). Cada vez más, los tumores que surgen en la orofaringe están relacionados con una infección previa con cepas oncogénicas del virus del papiloma humano (VPH), principalmente el VPH-16 y en menor medida, el VPH-18 y otras cepas. Los TOPM a menudo preceden a los carcinomas de células escamosas.

Clínicamente el libro de Neville y cols. describen la presentación variada del COCE como:

- Exofíticas (formadoras de masa, fungosas, papilares y verruciforme). Figura 39
- Endófito (invasivo, excavador y ulcerado). Tiene un patrón central, deprimido, úlcera de forma irregular con un borde indurado, circundante de mucosa rosada, roja o blanca. Figura 40.
- Leucoplasia (parche blanco)
- Eritroplasia (mancha roja)
- Eritroleucoplasia (parche combinado rojo y blanco)

Los sitios más comunes de aparición son la lengua (por lo general el posterolateral y superficies ventrales) y el piso de la boca. Otros sitios de aparición son la encía, mucosa bucal, mucosa labial y paladar duro. Por razones desconocidas, la lengua representa un sitio cada vez más común de aparición en jóvenes. Y la infección por VPH se presenta con mayor frecuencia en este grupo. En el piso de boca los carcinomas surgen con mayor frecuencia en la región de la línea media cerca del frenillo. Los tumores gingivales a menudo destruyen el hueso subyacente y causan movilidad dental. La invasión perineural puede causar parestesia.



Figura 40. Carcinoma de células escamosas. **a, b, c,** lesión tumoral, de consistencia blanda, con bordes definidos, textura irregular, ubicada desde el incisivo central inferior izquierdo hasta el reborde, alveolar residual, tanto por vestibular como por lingual, con coloración no homogénea de áreas rojizas y blanquecinas a nivel del reborde alveolar hasta el trígono retromolar, doloroso a la palpación, limitado apicalmente por el vestíbulo bucal y en lingual por la mucosa oral que recubre el piso de boca de 3 meses de evolución. (Cortesía del Dr. Ismael Vergara)



Figura 41. Carcinoma de células escamosas. **a, b**, Paciente masculino de 65 años de edad. Lesión en mucosa yugal del lado izquierdo, dolorosa, de 2 meses de evolución. (Cortesía de la Dra. Vilma Gómez)

La histología se origina a partir de la transformación, alteración o mutación en el material genético de las células epiteliales de la mucosa que recubren la cavidad oral, luego esta transformación a la cual llamamos displasia celular genera cambios fenotípicos o de morfología importante los cuales involucran un aumento en el número celular (proliferación celular) y atipia celular. La progresión a COCE invasivo sigue una serie ordenada de pasos que comienza con hiperplasia de células epiteliales, seguida de displasia (leve, moderada y severa), carcinoma in situ y, finalmente, carcinoma infiltrante (presencia de perlas de queratina lo convierten en bien diferenciados).

El diagnóstico se basa en el examen clínico y la biopsia, que es el procedimiento estándar que seguir. La biopsia debería realizarse entre tejidos sanos y patológicos hasta el nivel de la capa basal. El diagnóstico temprano es esencial para disminuir la mortalidad por cáncer oral. La mayoría de los cánceres orales se desarrollan en zonas visibles y/o palpables, por lo que la detección temprana es posible. Los signos claves son ulceración, induración, infiltración, sangrado y la presencia de nódulos.

Las estrategias de tratamiento varían según la fase del cáncer oral en el momento del diagnóstico. Dependiendo de la fase, el tratamiento puede incluir cirugía local o locorregional y/o radioterapia. La cirugía suele elegirse para los cánceres de la cavidad oral, mientras que la radiación puede emplearse más comúnmente para los cánceres de faringe y laringe. La quimioterapia, inclusive la terapia dirigida, puede combinarse con radiación en el tratamiento inicial o utilizarse para tratar cánceres recurrentes. La inmunoterapia es una opción más reciente para cánceres avanzados o recurrentes.

Las características patológicas indicativas de un mayor riesgo de aparición incluyen extensión extraganglionar, márgenes quirúrgicos comprometidos o invasión perivascular o perineural. La supervivencia a cinco años de los pacientes con cáncer bucal temprano es de 55 % a 60 % y disminuye a 30 % y 40 % en los casos de cáncer bucal avanzado.

Lazos y cols. (2017) señalan que, existe asociación entre la carcinogénesis inducida químicamente con IMC que mostraron un aumento en la aparición de cáncer, un mayor grado de malignidad y un período de latencia más corto, esto fue soportado además por Pérez y cols. (2005). La IMC por sí sola no produce mutaciones genéticas, pero puede provocar cambios epigenéticos que, en última instancia,

inhiben la reparación del ADN y la apoptosis. siendo así, es un factor promotor y progresor en la carcinogénesis oral. Por lo tanto, probablemente acelerará el proceso de desarrollar COCE. Debemos mencionar también que otra asociación entre COCE y la IMC está en el crecimiento del tumor; cuanto más grande es el tumor más probabilidad de lesionarse.

Algunos crecimientos tumorales presentan características similares a COCE, entre ellos las metástasis a cavidad oral y carcinomas de origen glandular o sarcomas, por lo tanto, todos estos se podrían considerar dentro del diagnóstico diferencial hasta corroborar con estudio histopatológico. Figuras 41 y 42.



Figura 42. Adenocarcinoma. . **a, b, c,** Lesión exofítica en piso de boca, de bordes indefinidos, consistencia firme, sangrante, de color rojo azulado, móvil, base sesil, textura irregular, aspecto nodular, cuya extensión comprometía dientes inferiores y piso de boca, ubicada en zona lingual y de rápida evolución (4 meses). Con diagnóstico histológico confirmatorio.



Figura 43. Carcinoma mucoepidermoide de grado intermedio. . **a, b, c,** Paciente masculino de 63 años de edad, con antecedentes de tabaquismo. Lesión de 5 meses de evolución, ubicada en maxilar inferior de bordes poco definidos, superficie irregular, consistencia fibrosa, sangrante, dolorosa en un inicio. Paciente con incapacidad para mover la lengua y dificultad para tragar. Con diagnóstico histológico confirmatorio (Cortesía del Dr. Ismael Vergara)

BIBLIOGRAFÍA

- El Desafío de las Enfermedades Bucodentales – Una llamada a la acción global. (2015). Atlas de Salud Bucodental. 2ª ed. Ginebra: Federación Dental Internacional (FDI)
- Escribano-Bermejo M, Bascones-Martínez A. (2009). Leucoplasia oral: Conceptos actuales. *Av. Odontoestomatol*, 25 (2): 83-97.
- Gómez-Armayones, S., Chimenos-Küstner, E., Arranz, C., Tous, S., Marquez, S., Penín, R. M., Quirós, B., Taberna, M., Alemany, L., Servitje, O., & Mena, M. (2022). Risk factors for oral epithelial dysplasias to become malignant: clinical implications. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 51(4), 473–480. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2021.08.012>
- Gupta, A. A., Kheur, S., Varadarajan, S., Parveen, S., Dewan, H., Alhazmi, Y. A., Raj, T. A., Testarelli, L., & Patil, S. (2021). Chronic mechanical irritation and oral squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Bosnian journal of basic medical sciences*, 21(6), 647–658. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2021.5577>
- Harini Krishanan, Julie Rayes, & Tomoyuki Miyashita. (2018). Podoplanin: An Emerging Cancer biomarker and Therapeutic Target. *Journal Cancer Science* . 109 (5) 1292-1299).
- Johnson, D. E., Burtness, B., Leemans, C. R., Lui, V., Bauman, J. E., & Grandis, J. R. (2020). Head and neck squamous cell carcinoma. *Nature reviews. Disease primers*, 6(1), 92. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00224-3>
- Lazos, J. P., Piemonte, E. D., Lanfranchi, H. E., & Brunotto, M. N. (2017). Characterization of Chronic Mechanical Irritation in Oral Cancer. *International journal of dentistry*, 2017, 6784526. <https://doi.org/10.1155/2017/6784526>
- Luna-Ortiz, K., Carmona-Luna, T., Cano-Valdez, A. M., Mosqueda-Taylor, A., Herrera-Gómez, A., & Villavicencio-Valencia, V. (2009). Adenoid cystic

carcinoma of the tongue--clinicopathological study and survival analysis. *Head & neck oncology*, 1, 15. <https://doi.org/10.1186/1758-3284-1-15>

- Martínez, Carolina, Hernández, Marcela, Martínez, Benjamín, & Adorno, Daniela. (2016). Frecuencia de displasia epitelial y carcinoma escamoso en mucosa oral y orofaríngea en Chile, entre los años 1990 y 2009. *Revista médica de Chile*, 144(2), 169-174. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872016000200004>
- Marur, S., & Forastiere, A. A. (2016). Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clinic proceedings*, 91(3), 386–396. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.12.017>
- Pérez, M. A., Raimondi, A. R., & Itoiz, M. E. (2005). An experimental model to demonstrate the carcinogenic action of oral chronic traumatic ulcer. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 34(1), 17–22. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2004.00249.x>
- Piemonte, E., Lazos, J., Belardinelli, P., Secchi, D., Brunotto, M., & Lanfranchi-Tizeira, H. (2018). Oral cancer associated with chronic mechanical irritation of the oral mucosa. *Oral Med, Oral Pat and Oral Cir*, 23(2), e151–e160. <https://doi.org/10.4317/medoral.22017>
- Pires, F. R., Barreto, M. E., Nunes, J. G., Carneiro, N. S., Azevedo, A. B., & Dos Santos, T. C. (2020). Oral potentially malignant disorders: clinical-pathological study of 684 cases diagnosed in a Brazilian population. *Med Oral , Path Oral ,Cir Bucal*, 25(1), e84–e88. <https://doi.org/10.4317/medoral.23197>
- Ranganathan, K., & Kavitha, L. (2019). Oral epithelial dysplasia: Classifications and clinical relevance in risk assessment of oral potentially malignant disorders. *Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP*, 23(1), 19–27. https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_13_19
- Rastogi, V., Puri, N., Mishra, S., Arora, S., Kaur, G., Yadav, L., & Souza, C.D. (2013). An Insight to Oral Epithelial Dysplasia. *International Journal of Head and Neck Surgery*, 4, 74-82.

- Singhvi, H. R., Malik, A., & Chaturvedi, P. (2017). The Role of Chronic Mucosal Trauma in Oral Cancer: A Review of Literature. *Indian journal of medical and paediatric oncology : official journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology*, 38(1), 44–50. <https://doi.org/10.4103/0971-5851.203510>
- Smith, C., & Pindborg, J. J. (1969). *Histological grading of oral epithelial atypia by the use of photographic standards*. Copenhagen: Royal Dental College.
- Speight, P. M., Khurram, S. A., & Kujan, O. (2018). Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 125(6), 612–627. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.12.011>
- Skálová, A., Hycza, M. D., & Leivo, I. (2022). Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Salivary Glands. *Head and neck pathology*, 16(1), 40–53. <https://doi.org/10.1007/s12105-022-01420-1>
- Thomson P. J. (2018). Perspectives on oral squamous cell carcinoma prevention-proliferation, position, progression and prediction. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 47(9), 803–807. <https://doi.org/10.1111/jop.12733>

CAPÍTULO 5

INMUNIDAD Y CÁNCER ORAL

En la región de la cabeza y el cuello, aproximadamente el 90% de los cánceres son COCE. El Observatorio Mundial de Cáncer (GLOBOCAN), estableció para el año 2020 que los casos nuevos de cáncer de labio y cavidad oral que se presentaron por año fueron 377,713, y las muertes que este generó fueron 177,157 en comparación con otros tipos de cánceres que se presentan con una mayor incidencia y prevalencia en la población mundial como lo son de mama, pulmón, colorrectal, próstata y estómago entre otros. El cáncer de labio y cavidad oral ocupa la posición número dieciséis en incidencia en el mundo entero. Cabe destacar que algunos autores han dividido el COCE de cabeza y cuello en dos subgrupos VPH (Virus del Papiloma Humano) positivos y VPH negativos en función de la presencia o ausencia de infección por VPH y esto debido a la gran incidencia de casos de COCE y de orofaringe en donde la positividad para VPH se identifica.

Cuando nos referimos al término “inmunidad” debemos definirla como la capacidad de respuesta del sistema de defensa del organismo ya sea innata (natural) o adaptativa (celular y humoral). Para el desarrollo del cáncer, la respuesta inmunitaria se ve afectada ya sea por inmunodeficiencia o inmunosupresión, la primera incrementa con la edad. La respuesta humoral está relacionada en el proceso supresor en el avance y establecimiento de cáncer,

En el desarrollo de cáncer oral intervienen muchos factores entre ellos el nivel de daño expresado en mutación del ADN genético provocando la alteración en la transcripción de aminoácidos y por ende las proteínas en las células. Varias mutaciones acumuladas son necesarias para el cambio maligno que conduce a una mayor proliferación celular en TOPM y cuando la célula escapa al control del crecimiento adquiere ciertas características anaplásicas propias de una lesión

maligna. Es posible que el defecto inmunitario en las personas con cáncer de cabeza y cuello sea un evento primario a la aparición del cáncer. Sin embargo, los factores exógenos que también involucran la exposición a factores de riesgo, principalmente el consumo de tabaco y alcohol, para el desarrollo de cáncer pueden afectar la respuesta mediada por células.

Por otro lado, en el COCE, las células epiteliales displásicas están acompañadas de un infiltrado de células inflamatorias en el tejido conectivo subyacente. El infiltrado de células inflamatorias está compuesto principalmente por linfocitos T, como parte de la respuesta inmune celular en contra del tumor.

Chretien, PB desde 1975 mencionó que la capacidad de reacción inmunitaria antitumoral disminuye con el avance del tumor. Aunque la relación no es específica, muestra que existe una mejor respuesta en el cáncer temprano (etapa I y etapa II), pero no en el cáncer en estadios más avanzados. Las células tumorales desarrollan resistencia a través de la tolerancia inducida de las células T, lo que conduce a una condición de escape inmunitario debido a alteraciones en la inmunidad.

Vigilancia Inmunológica y el Microambiente Tumoral

Las alteraciones del genoma se encuentran entre los principales factores que se han implicado en la etiología del cáncer. Entre algunas alteraciones se pueden mencionar la delección o sustitución de nucleótidos o anomalías cromosómicas que conducen a la manifestación de un fenotipo celular alterado.

La presencia de oncogenes (genes que participan en el crecimiento de las células normales pero su forma ha tenido una mutación o cambio que favorece a la formación de cáncer), y su expresión a niveles muy altos contribuyen a la tumorigénesis. Hay una pérdida del control de los genes supresores de tumores como lo son p53, Rb y BRCA1, cuya función principal es la vigilancia durante el proceso de división celular y el mantenimiento de esta para que no se presenten alteraciones como las mutaciones a nivel molecular de las células favoreciendo al proceso de cancerogénesis, estos genes están siendo utilizados actualmente como

biomarcadores para predecir cambios en la microbiología tumoral y progresión del cáncer de oral, además de su potencial identificación como dianas terapéuticas en cáncer.

Los tumores han desarrollado diferentes mecanismos que permiten su escape inmunitario, como la expresión deficiente de antígenos tumorales en su superficie de células tumorales, la pérdida o reducción de la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase I, la falta de expresión de moléculas coestimuladoras, la producción de moléculas inmunosupresoras como el factor de crecimiento transformante (TGF) $-\beta$, IL-6, IL-10, prostaglandina (PG) E2 y adenosina, resistencia a la apoptosis y/o expresión del ligando Fas (FasL), lo que lleva a la muerte de linfocitos infiltrantes de tumores (TIL) y la progresión del tumor.

Por su parte hay que considerar que el microambiente tumoral está constituido por las distintas células y derivados de estas, podemos mencionar: monocitos, macrófagos, linfocitos fibroblastos, células dendríticas, células mieloides supresores, natural killer, y linfocitos T y B.

Este microambiente se caracteriza por tener bajas concentraciones de Oxígeno y un pH bajo, pero con una alta concentración de ácidos grasos que son el subproducto de las células cancerosas. De esta forma prosperan las células mieloides con alta concentración de ácidos grasos, ayudando al crecimiento tumoral. En este complejo ecosistema se llevarán a cabo todas las alteraciones genéticas que sufren las células tumorales.

El microambiente tumoral en el COCE es una mezcla compleja y heterogénea de células tumorales y células del estroma, que incluyen células endoteliales, fibroblastos asociados al cáncer y células inmunitarias. Figura 43.

Todas las células de mamíferos requieren oxígeno para su programa metabólico esencial. En el ambiente tumoral se ha identificado hipoxia intratumoral, la cual podría estar mediada por la división celular rápida, la angiogénesis aberrante y el flujo sanguíneo. Las células del COCE obtienen la mayor parte de su energía

mediante la glucólisis. Las moléculas más investigadas en COCE son HIF1 y GLUT-1. Investigaciones propias demostraron una correlación significativa entre el aumento de la captación de glucosa y el mal pronóstico del COCE. Por lo tanto, se piensa que un mayor consumo de glucosa conduce a una acidificación de las células tumorales, lo que permite la supervivencia de las células tumorales.

Curry J. M. y cols. (2014) hacen mención de que una presión de oxígeno por debajo de 5-10 mm Hg favorece metabólicamente a alteraciones estructurales que favorecen la supervivencia, la angiogénesis (proliferación de nuevos vasos sanguíneos) y la transición epitelial-mesénquima (una célula epitelial adquiere de manera temporal el fenotipo de una célula mesenquimal) en la supresión de la reactividad inmune y progresión de los tumores, que luego se correlaciona con un mal pronóstico y resistencia a la terapia de pacientes con tumores malignos.

Los tumores tienen la capacidad de organizar un microambiente inmunosupresor que depende de las interacciones recíprocas entre el tumor y su huésped. Generalmente en una correcta respuesta inmune los antígenos tumorales son presentados por células presentadoras de antígeno (CPA) a las células T efectoras para que estas a tiempo puedan destruir las células tumorales. Las células T efectoras, así activadas, pueden montar una respuesta antitumoral en el momento oportuno.

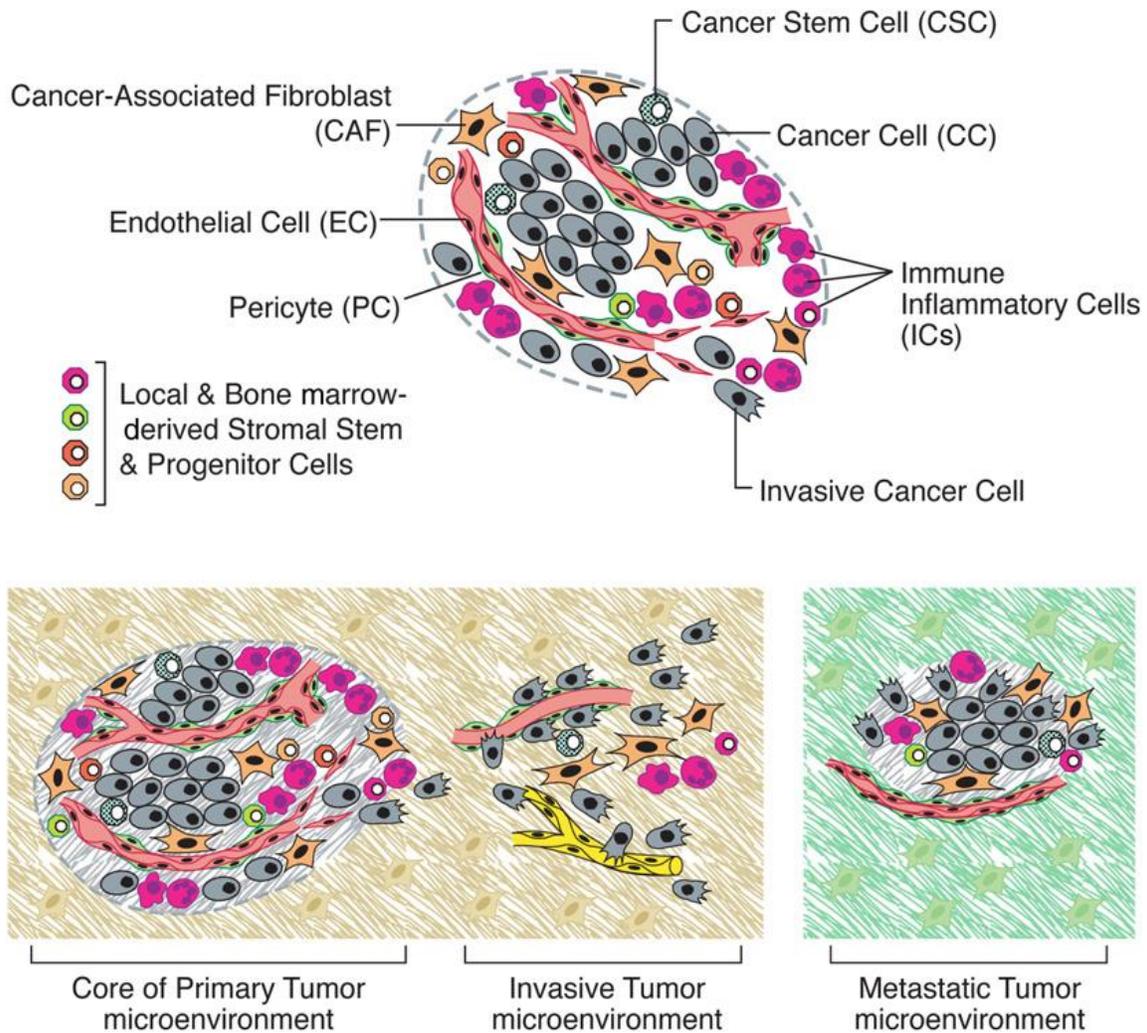


Figura 44. Las células del microambiente tumoral. (Superior) Un conjunto de distintos tipos de células constituye la mayoría de los tumores sólidos. Tanto el parénquima como el estroma de los tumores contienen distintos tipos y subtipos de células que permiten colectivamente el crecimiento y la progresión del tumor. En particular, las células inflamatorias inmunitarias presentes en los tumores pueden incluir tanto la promoción de tumores como la destrucción de subclases de tumores. (Inferior) Los microambientes característicos de los tumores. Los múltiples tipos de células estromales crean una sucesión de microambientes tumorales que cambian a medida que los tumores invaden al tejido normal y luego siembran y colonizan tejidos distantes. La abundancia, organización histológica y fenotípica características de los tipos de células estromales, así como de la matriz extracelular (fondo sombreado), evolucionan durante la progresión, lo que permite

acceso primario, invasión y luego crecimiento metastásico. Las células normales circundantes del sitio primarios y de los sitios metastásicos, mostrados sólo esquemáticamente, probablemente también afecte el carácter de los diversos microambientes neoplásicos. (No se muestran las etapas premalignas en la tumorigénesis, que también tienen características distintivas en los microambientes creados por la abundancia y características de las celdas ensambladas). Traducido al español. Extraído Hanahan y cols (2011).

Biomarcadores e impacto en la inmunoterapia contra el cáncer oral

En la actualidad es necesario identificar biomarcadores moleculares que puedan usarse para predecir la progresión de las lesiones con potencial de malignidad en el COCE, pronosticar la supervivencia, revelar nuevos objetivos para la intervención y predecir la respuesta a los agentes terapéuticos.

Se han propuesto varios biomarcadores moleculares de COCE. Yu y Cirillo (2020), señalaron CD44, CD133 y ALDH1 como los más validados y asociados con importancia pronóstica. CD44 es un receptor de superficie celular para el ácido hialurónico y las metaloproteinasas de la matriz (MMP), que participa en las interacciones intercelulares y la migración celular. Las células con altos niveles de CD44 son capaces de autorrenovarse y los niveles de CD44 en los carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello se asocia con metástasis y mal pronóstico. También señalaron que los niveles elevados de la proteína CD133 están asociados con la invasividad y la metástasis del carcinoma de cabeza y cuello. Por su parte ALDH1 es una enzima intracelular que participa en la desintoxicación celular y es un marcador tanto para las células madre normales como para las del COCE. Chiou y cols (2008), mencionaron que la expresan niveles elevados de los marcadores de células madre OCT3, OCT4, SOX2 y NANOG, y los niveles de estas proteínas se correlacionan con el grado tumoral en los cánceres orales.

Otros estudios se han orientado en el análisis de la aneuploidía del ADN celular como un potencial biomarcador de riesgo de progresión del TOPM y su transformación. (Alaizari y cols. 2014).

Por otro lado, otros estudios han encontrado relación entre el grado de displasia y la aneuploidía del ADN celular.

La búsqueda de predictores de la progresión hacia carcinoma ha analizado diversos biomarcadores como el CD44V6, CD147, EGFR, P-63, P-73 y P-16. y la “Podoplanina” que es una glicoproteína asociada a la respuesta inmune y que promueve la migración, invasión y metástasis tumoral. La podoplanina está asociada a los fibroblastos, macrófagos inflamatorios presentes en el cáncer, su actividad es aumentar la capacidad clonal de las células tumorales, trabaja también sobre la transición epitelio-mesenquima, migración, invasión, metástasis e inflamación tumoral. Se conoce que la expresión de la podoplanina como biomarcador va relacionada con la supervivencia a 5 años, y también su asociación con las leucoplasias orales y su transformación maligna

El análisis sistemático de los perfiles de expresión en el COCE condujo a la identificación de diferentes marcadores tumorales con valor pronóstico, como el antígeno carcinoembrionario (CEA), la anhidrasa carbónica (CA) 19–9, CA 125, CA 15–3 y el antígeno del carcinoma de células escamosas (SCC), entre otros. Los diferentes procesos celulares que controlan la composición de la infiltración de células y la vigilancia inmunitarias en cáncer están orientados a desarrollar nuevas tecnologías de biomarcadores diagnósticos y pronósticos como estrategia.

Todos los biomarcadores mencionados son evaluados por estudios inmunohistoquímicos aplicados a TOPM en sus distintos estados. Sin embargo, aún persiste hoy día que no existe una evidencia que soporte con la suficiente capacidad para ser predecible de la transformación maligna dirigida a mejores terapias con alta efectividad en la supervivencia de estos pacientes.

La aprobación por parte de la FDA de los inhibidores del punto de control inmunitario en cáncer oral en 2016 para la enfermedad metastásica o recurrente, y para el

tratamiento de primera línea del cáncer inoperable o metastásico en 2019, alteró definitivamente el panorama de la terapia de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y las oportunidades de ensayos clínicos. Son cada vez más los pacientes que se benefician en la quimioterapia de estos agentes inmunoterapéuticos.

BIBLIOGRAFÍA

- Abbas A.K. Lichtman A. H. y Pober J. S. (2004). *Inmunología celular y molecular*. 17^o Ed. Medellín:Corporación para Investigaciones Biológicas, CIB.
- Alaizari, N. A., & Al-Maweri, S. A. (2014). Oral cancer: knowledge, practices and opinions of dentists in yemen. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 15(14), 5627–5631. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.14.5627>
- Burtneess, B., Harrington, K. J., Greil, R., Soulières, D., Tahara, M., de Castro, G., Jr, Psyrrri, A., Basté, N., Neupane, P., Bratland, Å., Fuereder, T., Hughes, B., Mesía, R., Ngamphaiboon, N., Rordorf, T., Wan Ishak, W. Z., Hong, R. L., González Mendoza, R., Roy, A., Zhang, Y., ... KEYNOTE-048 Investigators (2019). Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet (London, England)*, 394(10212), 1915–1928. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32591-7)
- Chiou, S. H., Yu, C. C., Huang, C. Y., Lin, S. C., Liu, C. J., Tsai, T. H., Chou, S. H., Chien, C. S., Ku, H. H., & Lo, J. F. (2008). Positive correlations of Oct-4 and Nanog in oral cancer stem-like cells and high-grade oral squamous cell carcinoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 14(13), 4085–4095. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-4404>
- Chakraborty, P., Karmakar, T., Arora, N., & Mukherjee, G. (2018). Immune and genomic signatures in oral (head and neck) cancer. *Heliyon*, 4(10), e00880. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00880>
- Chretien P. B. (1975). Unique immunobiological aspects of head and neck squamous carcinoma. *Canadian journal of otolaryngology*, 4(2), 225–235. PMID: 166742.

- Curry, J. M., Sprandio, J., Cognetti, D., Luginbuhl, A., Bar-ad, V., Pribitkin, E., & Tuluc, M. (2014). Tumor microenvironment in head and neck squamous cell carcinoma. *Seminars in oncology*, 41(2), 217–234. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2014.03.003>
- Eckert, A. W., Wickenhauser, C., Salins, P. C., Kappler, M., Bukur, J., & Seliger, B. (2016). Clinical relevance of the tumor microenvironment and immune escape of oral squamous cell carcinoma. *Journal of translational medicine*, 14, 85. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0828-6>
- Ferris, R. L., Blumenschein, G., Jr, Fayette, J., Guigay, J., Colevas, A. D., Licitra, L., Harrington, K., Kasper, S., Vokes, E. E., Even, C., Worden, F., Saba, N. F., Iglesias Docampo, L. C., Haddad, R., Rordorf, T., Kiyota, N., Tahara, M., Monga, M., Lynch, M., Geese, W. J., ... Gillison, M. L. (2016). Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *The New England journal of medicine*, 375(19), 1856–1867. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602252>
- Fuertes, M. B., Kacha, A. K., Kline, J., Woo, S. R., Kranz, D. M., Murphy, K. M., & Gajewski, T. F. (2011). Host type I IFN signals are required for antitumor CD8+ T cell responses through CD8{alpha}+ dendritic cells. *The Journal of experimental medicine*, 208(10), 2005–2016. <https://doi.org/10.1084/jem.20101159>
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5), 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Ranganathan, K., & Kavitha, L. (2019). Oral epithelial dysplasia: Classifications and clinical relevance in risk assessment of oral potentially malignant disorders. *Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP*, 23(1), 19–27. https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_13_19
- Sathiyasekar, A. C., Chandrasekar, P., Pakash, A., Kumar, K. U., & Jaishlal, M. S. (2016). Overview of immunology of oral squamous cell carcinoma. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 8(Suppl 1), S8–S12. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.191974>

- Yu, S. S., & Cirillo, N. (2020). The molecular markers of cancer stem cells in head and neck tumors. *Journal of cellular physiology*, 235(1), 65–73. <https://doi.org/10.1002/jcp.28963>

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Principales citocinas proinflamatorias y su función en el proceso inflamatorio. Tomado de Rojas y cols 2015.
Tabla 2.	Posibles mecanismos de asociación entre bacterias orales y cáncer oral: estudios <i>in vitro</i> realizados en muestras humanas.
Tabla 3.	Clasificación de úlceras
Tabla 4.	Cambios citológicos epiteliales propuestos por la OMS- 2017
Tabla 5.	Cambios arquitectónicos epiteliales propuestos por la OMS- 2017
Tabla 6.	Comparación de Sistemas de Clasificación para el Diagnóstico Histopatológico de Displasia Epitelial Oral.
Tabla 7.	Atipia celular en displasia según Smith y Pindborg (1969).

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Componentes locales y sistémicos del proceso inflamatorio. Tomado de Rojas y cols 2015 y modificado por los autores.

Figura 2. Carcinoma escamocelular. Lesión tumoral en borde lateral izquierdo de lengua, de base pediculada, superficie brillante, textura lisa con zonas irregulares, consistencia cauchosa. Asociación a factor irritante crónico dental y de maloclusión. Paciente no reportó fumar.

Figura 3. a: Lesiones erosivas y ulcerativas localizadas con zonas de isquemia con áreas de tejido hiperplásico bilateral en paladar duro asociado al uso de prótesis asistencial removible. b: Prótesis dental asistencial mal adaptada y con años de uso.

Figura 4. a: Lesión nodular de base pediculada en mucosa de carrillo izquierdo por trauma directo inducido por aparatología de ortodoncia (Cortesía Dr. Mario Barria). b: Lesión nodular de base sésil en mucosa de carrillo derecho inducido por trauma de prótesis dental (Cortesía Dr. Guido Esquivel).

Figura 5. Lesión papular de base sésil, superficie íntegra, mismo color de la mucosa adyacente en labio inferior asociada a hábito parafuncional de mordida labial.

Figura 6. Lesión nodular de base pediculada en mucosa de carrillo derecho asociada a hábito parafuncional de mordedura de carrillo.

Figura 7. Agrandamiento gingival en paciente masculino medicado con Amlodipina. Situación clínica inicial. a: Vista frontal, obsérvese agrandamiento gingival inferior y fístula en relación a incisivo lateral inferior derecho. b: Vista oclusal, obsérvese agrandamiento gingival lingual y desplazamiento dental.

Figura 8. Hemangioma capilar lobular. Lesión única, nodular, aspecto eritematoso y superficie brillante aframbuesada, de 6 meses de evolución, en encía marginal de incisivo lateral superior izquierdo, asociada a acumulo de placa dental.

Figura 9. Hemangioma capilar lobular. Lesión única, nodular, aspecto eritematoso y superficie brillante, de 2 años de evolución en relación a incisivo lateral inferior izquierdo. Sangrante a la manipulación clínica.

Figura 10. Hemangioma capilar lobular. Lesión única ubicada en tercio anterior de la lingual, de base pediculada, nodular, coloración mixta (zonas del mismo color de la lengua con áreas rojizas, y centro ulcerado), de 1 año de evolución, asociada a hábito parafuncional de contacto con bordes de esmalte cortantes de incisivos inferiores.

Figura 11. Hemangioma capilar lobular. Lesión ubicada en zona de premolares inferiores de base sésil, nodular, coloración rojiza en paciente femenina de 7 años de edad. (Cortesía de la Dra. Vilma Gómez).

Figura 12. Lesión única ubicada en tercio anterior de la lingual. Lesión ubicada en zona interdental de incisivos centrales superiores de base sésil, nodular, coloración rojo azulado. a: Vista vestibular. b: Vista oclusal de la lesión. (Cortesía de la Dra. Vilma Gómez).

Figura 13. Hiperplasia fibrosa inflamatoria. Lesión elevada de base sésil, superficie irregular, eritematosa asociada a trauma de mucosa del reborde alveolar por uso de prótesis mal adaptada. (Cortesía Dr. Jorge Estrada).

Figura 14. Hiperplasia fibrosa inflamatoria. A, B, Lesiones nodulares de superficie brillante e íntegra, textura lisa, de consistencia blanda y bordes definidos en fondo de vestíbulo superior izquierdo, inducida por trauma directo en relación a trauma por aletas de prótesis total mal adaptada. a: Lesión ubicada en fondo de vestíbulo de

lado izquierdo en maxilar superior. b: Lesión ubicada en fondo de vestíbulo de lado izquierdo en maxilar superior y reborde edéntulo.

Figura 15. Granuloma periférico de células gigantes. Lesión nodular de base sésil, rojiza, con textura lisa, superficie brillante, que se extiende desde segundo premolar inferior a segundo molar inferior izquierdo, involucrando encía alveolar hasta fondo de vestíbulo sin sangrado a la manipulación clínica. (Cortesía de la Dra. Gómez) b: Lesión nodular de base sésil, con superficie brillante, eritematosa, que se extiende desde incisivo lateral inferior izquierdo hasta primer premolar inferior derecho, sin sangrado a la manipulación clínica. (Cortesía del Dra. Guido Esquivel).

Figura 16. Granuloma periférico de células gigantes. Lesión nodular de base sésil, violácea, con textura lisa, superficie brillante, que se extiende desde incisivo lateral inferior derecho hasta primer premolar inferior derecho.

Figura 17. Fibroma osificante periférico. Lesión tumoral de superficie brillante con zonas de ulceración, textura lisa, de consistencia dura y bordes irregulares que va desde segunda molar superior derecha hasta incisivo lateral superior derecho afectando áreas de encía bucal hasta fondo de vestíbulo y encía palatina. Historia de la lesión desconocida. (Cortesía Dr. Marta Maria Corro).

Figura 18. Úlcera mayor con centro eritematoso y áreas de formación de pseudomembrana y bordes delimitados indurados en encía de paladar duro superior derecho. De más de 15 días de evolución. Historia de trauma en la zona.

Figura 19. Úlcera menor en mucosa de labio superior en paciente con historia de estomatitis aftosa recurrente de aparición al menos tres veces al año.

Figura 20. Úlcera menor en carrillo derecho. Asociada a estrés en paciente adolescente

Figura 21. Afta mayor, márgenes eritematoso, pseudomembrana central en cara ventral de lengua.

Figura 22. Lupus Eritematoso Sistémico. Lesión ulcerativa y erosiva de color mixta (eritematosa y áreas del mismo color de la mucosa), bordes definidos eritematosos ubicada en zonas de mucosa del reborde alveolar edéntulo y paladar duro y blando, de 2 meses de evolución.

Figura 23. Úlcera traumática. Úlcera menor con centro rojizo y bordes blanquecinos en mucosa de carrillo derecho, paciente reporta historia de trauma debido a borde filoso y cortante de molar inferior directamente sobre la mucosa.

Figura 24. Úlcera traumática. Úlcera mayor con pseudomembrana central y bordes eritematosos no indurados en mucosa de fondo de vestíbulo derecho inferior, asociados a trauma directo de aproximadamente 4 meses de evolución por dispositivo (microimplante) sobre la mucosa oral.

Figura 25. Morsicatio buccarum. A, B, Lesiones lineales, blanquecinas, hiperqueratósicas que coinciden con la línea de oclusión en mucosa de carrillos bilateralmente.

Figura 26. *Morsicatio linguarum*.. Lesión blanquecina, elevada en forma de festoneado, en borde lateral de lengua, bilateral, que coincide con la línea de la oclusión con cúspides de premolares y molares.

Figura 27. Mucocele. a, b, Ampolla de 1 x 1 cm de diámetro, coloración translúcida violácea, fluctuante a la palpación en labio inferior en paciente femenina de 60 años, de 8 meses de evolución. Historia de mordedura labial. c, Ampolla de 1 x 1 cm de diámetro, coloración igual a la mucosa adyacente, consistencia firme, en tercio anterior de zona ventral de lengua.

Figura 28. Neuroma traumático. A, Lesión nodular, de base sésil, del mismo color que la mucosa adyacente, con bordes definidos en mucosa de carrillo izquierdo. Historia de maloclusión. B, Lesión nodular, de base sésil, del mismo color que la mucosa adyacente, con bordes definidos en mucosa de carrillo derecho. Historia de mordida durante la alimentación.

Fig 29. Pénfigo Vulgar. Lesiones ampollares que afectan a toda la cavidad bucal. a y b: gingivitis descamativa. c y d: lesiones ampollares y erosivas en mucosa yugal.

Figura 30. Penfigoide de las membranas mucosas. a. y b. Lesiones erosivas, previamente vesiculares y descamativas en encía marginal e insertada, en carrillos y cara ventral de la lengua que cursaron con ardor en las primeras semanas de aparición.

Figura 31. Leucoplasia. Lesión blanca, elevada, confluyente, de bordes irregulares, no dolorosa, en zona de reborde edéntulo extendiéndose a mucosa de labio inferior, no desprende al raspado, tiempo de evolución de más de 10 años, de aparición desconocida. (Cortesía Dr. Esteban Morales).

Figura 32. Leucoplasia. a, Lesión blanca, elevada, de bordes regulares, no dolorosa, en zona de reborde edéntulo, no desprende a la manipulación con gasa, tiempo de evolución 2 años, de aparición desconocida. b, Lesión blanquecina, plana con elevación de relieve, de bordes bien definidos, en lengua lateral derecha, tiempo de evolución 1 año, de aparición desconocida.

Figura 33. Estomatitis subprotésica. Lesión macular roja confluyente con zonas del mismo color de la mucosa del paladar, de bordes irregulares, no dolorosa, de aparición desconocida. Asociada a uso de prótesis bimaxilar mal adaptada, posible simulación de lesión eritroplásica.

Figura 34. Liquen Plano Oral Reticular. Lesiones erosivas entrelazadas con blanquecinas (estrías de Wickham), que se extienden desde encía marginal de molares superiores derechos hasta fondo de vestíbulo y mucosa de carrillos, bilateralmente, de aproximadamente 6 meses de evolución, con periodos de desaparición.

Figura 35. Lesiones en bordes laterales de lengua y zona retromolar, blanquecinas, indoloras, de 3 meses de evolución. (Cortesía del Dr. Ismael Vergara)

Figura 36. Liquen Plano Oral Erosivo. Lesiones erosivas con áreas localizadas de ulceración generalizada que involucra encía marginal e insertada en paciente femenina de 32 años de edad. Origen autoinmunitario.

Figura 37. Liquen Plano Oral en Placa. Lesiones en toda la extensión de la cara dorsal lingual, elevadas en forma de placa, blanquecinas, no dolorosas, de meses de evolución, con posible sobreinfección micótica.

Figura 38. Hiperqueratosis friccional. Lesión tipo placa, blanquecina, de bordes irregulares, bilateral en bordes de la lengua, sin sintomatología. Historia de hábito parafuncional de contacto con aparatología de ortodoncia.

Figura 39. Displasia epitelial con cambios arquitectónicos epiteliales propuestos por la OMS (2005) y Sistema Binario (2006).

Figura 40. Carcinoma de células escamosas. a, b, c, lesión tumoral, de consistencia blanda, con bordes definidos, textura irregular, ubicada desde el incisivo central inferior izquierdo hasta el reborde, alveolar residual, tanto por vestibular como por lingual, con coloración no homogénea de áreas rojizas y blanquecinas a nivel del reborde alveolar hasta el triángulo retromolar, doloroso a la palpación, limitado apicalmente por el vestíbulo bucal y en lingual por la mucosa oral que recubre el piso de boca de 3 meses de evolución. (Cortesía del Dr. Ismael Vergara)

Figura 41. Carcinoma de células escamosas oral en paciente masculino de 65 años de edad. Lesión en mucosa yugal del lado izquierdo, dolorosa, de 2 meses de evolución. (Cortesía de la Dra. Vilma Gómez)

Figura 42. Adenocarcinoma. a, b, c, Lesión exofítica en piso de boca, de bordes indefinidos, consistencia firme, sangrante, de color rojo azulado, móvil, base sesil, textura irregular, aspecto nodular, cuya extensión comprometía dientes inferiores y piso de boca, ubicada en zona lingual y de rápida evolución (4 meses).

Figura 43. Carcinoma mucoepidermoide de grado intermedio. . a, b, c, Paciente masculino de 63 años de edad, con antecedentes de tabaquismo. Lesión de 5 meses de evolución, ubicada en maxilar inferior de bordes poco definidos, superficie irregular, consistencia fibrosa, sangrante, dolorosa en un inicio. Paciente con incapacidad para mover la lengua y dificultad para tragar. (Cortesía del Dr. Ismael Vergara)

Figura 44. Las células del microambiente tumoral. Traducido al español. Extraído Hanahan y cols (2011).

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ATM	Articulación Temporo Mandibular
CAQ	Carcinoma Adenoideo Quístico
COCE	Carcinoma Oral de Células Escamosas
CMH	Complejo de Histocompatibilidad
COX-2	Ciclooxigenasa-2
CPA	Célula Presentadora de Antígeno
DE	Displasia Epitelial
EAR	Estomatitis Aftosa Recurrente
ECA	Enzima Convertidora de la Angiotensina
EGFR	Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico
EGF	Factor de Crecimiento Epidérmico
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos
FOP	Fibroma Osificante Periférico
GPCG	Granuloma Periférico de Células Gigantes
IgG	Inmuno Globulina G
IL-1 B	Interlucina Beta 1
IL-6	Interlucina 6
IL-8	Interlucina 8
IL-6R	Receptor de la interlucina 6
IMC	Irritante Mecánico Crónico
LPO	Liquen Plano Oral
MAS	Mastocitos
NO	Óxido Nitroso
OMS	Organización Mundial de Salud
OPMD	Desórdenes Orales Potencialmente Malignos
PG	Prostaglandina
PMN	Polimorfonucleares
PAF	Factor Activador de Plaquetas
TGF	Factor de Crecimiento Epidérmico
TNF	Factor de Necrosis Tumoral
TGF-β	Factor de Crecimiento Beta
TOPM	Trastornos Orales Potencialmente Malignos
TC	Tejido Conectivo
UV	Ultravioleta
VEGF	Factor de Crecimiento Vascular Endotelial
VPH	Virus del Papiloma Humano.

Conflicto de interés

Los autores declaramos que no tenemos interés personal, financiero o de cualquier naturaleza con productos, servicios, casa comerciales o empresas que tengan relación con la información manifestada en este libro.