

**TÉCNICAS DE MEDICIÓN EN MUESTRAS DE SALIVA PARA LA DETECCIÓN
DE CÁNCER ORAL EN PACIENTES CON PREDISPOSICIÓN.**

-REVISION DE LA LITERATURA-

Investigadores

**PAULA LUCIA ACOSTA
NATALIA LÓPEZ HERNÁNDEZ
OSCAR LEONARDO MACANA
CARLOS HUMBERTO SIERRA
JONATHAN ANTONIO SOLANO**

**Trabajo de grado para optar al título de
Odontólogo**

**INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA
FACULTAD DE ODONTODOLOGIA
BOGOTA D.C.
II-2012**

**TÉCNICAS DE MEDICIÓN EN MUESTRAS DE SALIVA PARA LA DETECCIÓN
DE CÁNCER ORAL EN PACIENTES CON PREDISPOSICIÓN**

-REVISION DE LA LITERATURA-

Investigadores

**PAULA LUCIA ACOSTA
NATALIA LÓPEZ HERNÁNDEZ
OSCAR LEONARDO MACANA
CARLOS HUMBERTO SIERRA
JONATHAN ANTONIO SOLANO**

Asesora científica

**DRA. GLORIA BALEN
Od. Esp. en Patología Oral**

Asesora metodológica

**DRA. DIANA PARRA
Od.Esp. Epidemiologia**

**INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA
COLEGIO ODONTOLÓGICO COLOMBIANO
BOGOTA D.C.
II - 2012**

***A nuestros padres,
Docentes y compañeros fuente y motor
de nuestros logros.***

AGRADECIMIENTOS

Queremos expresar nuestro sincero reconocimiento y gratitud al doctor Jorge Arango Tamayo, fundador del Colegio Odontológico Colombiano, hoy Institución Universitaria Colegios De Colombia UNICOC, por acogernos en esta, nuestra alma mater, la cual nos dio las herramientas necesarias y fundamentales para concluir con éxito nuestra investigación.

A nuestras asesoras, doctora Gloria Balen y doctora Diana Parra, por su apoyo permanente, por compartir generosamente sus conocimientos, por guiar incondicionalmente nuestro proyecto, y por la amistad con la que nos han honrado.

A cada una de nuestras familias por su compañía, por apoyar nuestras ideas, por alentarnos en nuestras derrotas y celebrar nuestros aciertos, porque son ellos el motor de nuestros proyectos, sueños e ideales, y porque en gran parte esta meta es fruto de su fe en nuestras capacidades.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	11
1. ASPECTOS TEORICO-CIENTIFICOS	15
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
1.1.1 PREGUNTA DE INVESTIGACION	16
1.2 JUSTIFICACION	16
1.3 PROPOSITO	19
1.4. MARCO TEORICO	19
1.4.1 UNIDAD TEMÁTICA 1: CANCER ORAL	19
1.4.2 UNIDAD TEMÁTICA 2: TABACO Y ALCOHOL, FACTORES PREDISONENTES	21
1.4.3 UNIDAD TEMÁTICA 3: SALIVA, MEDIO DIAGNÓSTICO	23
1.4.4 UNIDAD TEMÁTICA 4: INTERLUQUINAS, BIOMARCADOR	24
1.5 OBJETIVOS	27
1.5.1 OBJETIVOS GENERALES	27
1.5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
2. ASPECTOS METODOLOGICOS	28
2.1 TIPO DE ESTUDIO	28

2.2 OBJETO DE ESTUDIO	28
2.2.1 MATERIAL OBJETO DE ESTUDIO	28
2.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN	28
2.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	28
2.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	29
2.4 INSTRUMENTOS DE RECOLECCION	29
2.5 PROCEDIMIENTO	39
3. RESULTADOS	40
4. DISCUSIÓN	47
5. CONCLUSIONES	51
BIBLIOGRAFIA	55

INTRODUCCION

En la actualidad no hay un método o técnica sencilla que arroje diagnósticos de cáncer oral en estadios iniciales y aunque se ha avanzado en la prevención, aun las tasas de mortalidad y la incidencia van en aumento tanto en Colombia como en el mundo; siendo necesario un método diagnóstico para la detección temprana donde el tratamiento sea mucho más conservador y efectivo puesto que en estas etapas la ausencia de signos de alerta es nula. Es por esta razón que se hace imperativo un medio de diagnostico precoz, que sea de fácil recolección y que brinde algún tipo de indicador o biomarcador en un fluido corporal. ⁽¹⁾

El cáncer oral es el cáncer localizado en la cavidad bucal y la orofaringe. Puede describirse generalmente como un crecimiento y una propagación descontrolada de células anormales, dentro de la cavidad oral o el mentón. Es una neoplasia maligna originada por la hiperplasia de las células convirtiéndolo en uno de los más difíciles de detectar en etapas tempranas, en especial el carcinoma oral de células escamosas (COCE); lo cual se debe probablemente a la ausencia de rasgos característicos de la enfermedad en estadios iniciales, reduciendo la posibilidad de que el paciente asista a la consulta, y en los pocos casos en los que se presentan signos y síntomas de forma precoz, la neoplasia es más agresiva y metastásica. ⁽¹⁾

Hay retardos en el diagnostico y tratamiento, este es un problema originado por varias razones: ineficacia de los centros de salud, ausencia de oferta de servicios integrales, tiempo de atención muy limitado, falta de exámenes completos, diagnósticos tardíos; demoras pos consultas odontológicas del análisis clínico, requerimientos de remisiones a niveles más especializados. Como resultado en la mayoría de los casos, una vez se logra la atención, la enfermedad llega a

etapas más avanzadas dando como resultado la necesidad de un tratamiento más agresivo, prolongado y radical, comprometiendo la calidad de vida del paciente.
(2)(3)(4)(5)(6)

Por otra parte los factores predisponentes para la aparición del cáncer oral, son múltiples, y entre ellos se encuentra el alcohol debido a uno de sus componentes, el etanol, ya que se ha descrito que este elemento y sus derivados como el acetaldehído han mostrado efectos adversos en animales, por ello las altas concentraciones tendrían efectos sobre la mucosa oral siendo así clasificado como elemento carcinógeno para los seres humanos. ⁽⁶⁾

Epidemiológicamente se ha descrito que el alto consumo de alcohol combinado con el consumo de tabaco potencializan el riesgo de desarrollar cáncer oral; es por esto que es difícil presumir que el etanol es el determinante principal para la progresión de esta patología. ⁽⁶⁾⁽⁷⁾.

En la revisión adelantada se encontró que la saliva ha demostrado ser útil en la vigilancia de diversas patologías que por una u otra razón, componentes no habituales de esta llegan a la saliva, sea intra celular o extra celularmente (difusión pasiva, transporte activo, ultrafiltración) dando aviso de que se ha alterado el equilibrio en el cuerpo humano, se han evidenciado en el flujo salivar diversas sustancias farmacológicas, hormonales, virus, bacterias entre otras, se ha usado para detectar VIH, Hepatitis, VPH entre otros ^{(2) (27)}.

Se estableció que uno de los aspectos más importantes y de interés para el diagnóstico precoz del COCE, es la presencia de niveles alterados de biomarcadores en las muestras de saliva, ya que se logra presumir la aparición a futuro de la enfermedad sin que se haya manifestado sistémica o localmente, y sin lugar a duda esto permitirá que se logre desviar su curso. Los biomarcadores en la actualidad son utilizados como medios diagnósticos avanzados para la detección

de diversas patologías las cuales tienen evidencia que producen cambios a nivel sistémico en sangre como lo son el sida y cáncer, etc. estos se utilizan de una manera biomolecular teniendo en si la capacidad de detección de ciertas proteínas que pueden formar un vinculo biológico con la patología que se investiga y/o sospecha debido a su alta sensibilidad. ⁽⁸⁾

Los biomarcadores encontrados en saliva, y quizá los más relevantes, son las interluquinas, ya que en diversos estudios las mencionan como posible indicador de cáncer oral, lo que podría llegar a ser una gran herramienta de diagnostico temprano de este tipo de patologías, hecho que sería de mucha utilidad en la práctica odontológica. ⁽⁸⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾.

Las interluquinas son proteínas solubles de bajo peso molecular mediadoras de crecimiento celular, inflamación, inmunidad, diferenciación y reparación, entre otras actividades. Además de las células del sistema inmune, las citoquinas son producidas por diferentes tipos celulares durante la activación de la inmunidad innata y adquirida. Son el principal medio de comunicación celular ante una invasión microbiana. Las citoquiinas sirven para iniciar la respuesta infamatoria, y para definir la magnitud y naturaleza de la respuesta inmune específica. ⁽¹¹⁾.

Debido a estudios recientes, analizados en la literatura, basados en la medición de citoquinas se han desarrollado múltiples formas y técnicas para dicho procedimiento, estas técnicas permiten la medición no solo de las citoquinas sino también la medición del ARN mensajero de las células; una de estas técnicas y quizá la más usada por los investigadores es la de ELISA; esta técnica provee buenos resultados aunque para muchos es costosa y requiere de la repetición del procedimiento las veces que sea necesario para poder llegar a los resultados finales, ya que solo permite la medición de un analito a la vez. Pero en las últimas décadas se han desarrollado nuevas técnicas de medición de las concentraciones salivales de TNF α , IL1 α , IL6 y IL8 en carcinoma de células escamosas orales ⁽¹³⁾,

como lo son: biomarcadores de fluido oral para la detección de cáncer oral a través de espectrometría de masa , sensores electroquímicos para la detección de biomarcadores Múltiples , inmunoesferas multiplexadas, el cual mide la eficacia de varios analitos, sensores ópticos de proteínas para detectar marcadores de cáncer en la saliva. ⁽¹²⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾

En general estas técnicas usadas en la última década, arrojan buenos resultados y tienen como característica seguir formulaciones como las de CBA (Cytokine Bead Array) la cual ha sido utilizada en diferentes investigaciones para medir las citoquinas IL-8, IL 1- β , IL-6, IL-10, TNF. IL-12p70. “Los ensayos de CBA proveen un método de captura de un analito soluble o un conjunto de analitos con partículas de tamaño conocido y fluorescencia, haciendo posible la detención de estos analitos a través de la citometria de flujo” ⁽¹⁷⁾.

El objetivo de la presente investigación es identificar la evolución de las diversas técnicas de medición en muestras de saliva que permitan detectar aumento de los niveles de citoquinas (IL 6) (IL 8) como posible indicador de cáncer oral en pacientes con predisposición (fumadores y alcohólicos).

1. ASPECTOS TEORICO-CIENTIFICOS

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad no hay un método o técnica sencilla que arroje diagnósticos de cáncer oral en estadios iniciales y aunque se ha avanzado en la prevención, aun las tasas de mortalidad y la incidencia van en aumento tanto en Colombia como en el mundo; siendo necesario un método diagnóstico para la detección temprana donde el tratamiento es mucho más conservador y efectivo puesto que en estas etapas la ausencia de signos de alerta es nula, es por esta razón que se hace imperativo un medio de diagnóstico precoz, que sea de fácil recolección y que brinde algún tipo de indicador o biomarcador en un fluido corporal.

Debido a estudios recientes basados en la medición de citoquinas se han desarrollado múltiples formas y técnicas para dicho procedimiento, estas técnicas permiten la medición no solo de las citoquinas sino también la medición del ARN mensajero de las células; una de estas técnicas y quizá la más usada por los investigadores es la de ELISA; esta técnica provee buenos resultados aunque para muchos es costosa y requiere de la repetición del procedimiento las veces que sea necesario para poder llegar a los resultados finales, ya que solo permite la medición de un analito a la vez. Pero en las últimas décadas se han desarrollado nuevas técnicas de medición de las concentraciones salivales de $TNF\alpha$, $IL1\alpha$, $IL6$ y $IL8$ en carcinoma de células escamosas orales, como lo son: biomarcadores de fluido oral para la detección de cáncer oral a través de espectrometría de masa, sensores electroquímicos para la detección de biomarcadores Múltiples, inmunoesferas multiplexadas, el cual mide la eficacia de varios analitos, sensores ópticos de proteínas para detectar marcadores de cáncer en la Saliva ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾

En general estas técnicas usadas en la última década, arrojan buenos resultados y tienen como característica seguir formulaciones como las de CBA (Cytokine

Bead Array) la cual ha sido utilizada en diferentes investigaciones para medir las citoquinas IL-8, IL 1- β , IL-6, IL-10, TNF. IL-12p70. ⁽⁶⁾

“Los ensayos de CBA proveen un método de captura de un analito soluble o un conjunto de analitos con partículas de tamaño conocido y fluorescencia, haciendo posible la detención de estos analitos a través de la citometria de flujo”. ⁽⁶⁾

A diferencia de la prueba de ELISA estas técnicas permiten la medición de varios analitos en una sola muestra, su característica más relevante es la mezcla de diferentes analitos de varios tamaños que hacen de este medio el mejor existente en el momento para el desarrollo de este tipo de investigaciones, al igual permite obtener los datos desde una cantidad mínima de muestras, la comparación con estudios anteriores, existentes del mismo tipo, y además estas técnicas facilita la “evaluación más rápida de muestras múltiples en una sola plataforma”. En conclusión se puede decir que estas nuevas tecnologías además de ser innovadoras proporcionan la realización de investigaciones en donde es posible hacer las mediciones de ciertas citoquinas para llegar a los resultados deseados a través de un grupo de múltiples analitos en muestras pequeñas. ⁽⁵⁾⁽⁶⁾

Ante lo anterior se encuentra que es importante adelantar una revisión bibliográfica que permita conocer:

1.1.1. ¿CUALES SON LAS TÉCNICAS DE MEDICIÓN EN MUESTRAS DE SALIVA QUE PERMITAN LA DETECCIÓN DE CÁNCER ORAL EN PACIENTES CON PREDISPOSICIÓN?

1.2. JUSTIFICACIÓN

El cáncer es la segunda causa de muerte en los países desarrollados y en los países en desarrollo figura entre las tres principales causas de muerte de los

adultos, dentro de las muertes mundiales se le atribuye a esta enfermedad el 13% superando inclusive las cifras de sida y tuberculosis. ⁽⁷⁾

El cáncer oral es uno de los más comunes y constituye casi el 50% de los cánceres diagnosticados en los hombres. ⁽⁸⁾

Este cáncer ocupa a nivel mundial el sexto lugar de causas de mortalidad incrementando su incidencia en jóvenes y mujeres. Esta patología está relacionada con diversos factores de riesgo entre los cuales se pueden mencionar: deficiencia nutricional, mala higiene oral, tabaco y alcohol; siendo las poblaciones más relacionadas las ubicadas en los continentes de Asia, Europa y América en edades comprendidas entre 50 y 60 años. Teniendo en cuenta lo anterior y evidenciando la influencia de los factores de riesgo que con frecuencia predisponen a los individuos, se logra relacionar a su vez el nivel socio-económico de la población individual y colectiva como un determinante social de la enfermedad. En estudios realizados a nivel mundial se ha reportado que el cáncer oral presenta una alta incidencia en la población de la India representándose en un 40% de los cánceres reportados mundialmente; este porcentaje continua creciendo en la población Indú debido a las costumbres y hábitos de consumo de productos tales como panmasala y gutkha, relacionados con la fabricación de productos alimenticios de uso frecuente. ⁽⁹⁾

A nivel nacional el cáncer es el causante del 15% de las muertes, dentro de las cuales se encuentran más afectadas las personas entre los 60 y 80 años siendo el de estomago el principal cáncer entre mujeres y hombre, seguido por el de próstata y pulmón en hombres y de cuello uterino y mama en mujeres. ⁽¹⁰⁾

En los últimos años y debido a los factores de riesgo ya mencionados, el cáncer oral ha incrementado su incidencia en Colombia, presentando en el año 2000, 465 casos nuevos. Esta cifra aumento en el año 2008 en 528 casos, aunque no es un

aumento tan significativo, podemos ver que este cáncer está atacando progresivamente. ⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾

El cáncer oral es una neoplasia maligna originada por la hiperplasia de las células convirtiéndolo en uno de los más difícil de detectar en etapas tempranas, en especial el carcinoma oral de células escamosas (COCE); lo cual se debe probablemente a la ausencia de rasgos característicos de la enfermedad en estadios iniciales, reduciendo la posibilidad que el paciente asista a la consulta, y en los pocos casos en los que se presentan signos y síntomas de forma precoz la neoplasia es más agresiva y metastásica. ⁽¹²⁾

Otro factor al que se le puede atribuir el retardo en el diagnóstico y tratamiento es la ineficacia de los centros de salud debido a que no se están ofreciendo servicios integrales, a causa de un tiempo de atención muy limitado y que no permite un examen completo y un correcto diagnóstico de forma oportuna; en el caso del cáncer oral por lo general se sospecha de la presencia de este en la consulta odontológica a través del análisis clínico y en casi todos los centros de nivel primario no se toman las medidas necesarias por la simple sospecha, remitiéndolos a niveles más especializados prolongando el tiempo de espera para acceder al servicio, y en la mayoría de los casos, una vez se logra la atención, se encuentra la enfermedad en etapas más avanzadas dando como resultado un tratamiento más agresivo, prolongado y radical, comprometiendo la calidad de vida del paciente. ⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾

Por otra parte y teniendo en cuenta los factores predisponentes mencionados para la aparición del cáncer oral, se encuentra el alcohol debido a uno de sus componentes, el etanol, ya que se ha descrito que este elemento y sus derivados como el acetaldehído han mostrado efectos adversos en animales, por ello las altas concentraciones tendrían efectos sobre la mucosa oral siendo así clasificado como elemento carcinógeno para los seres humanos. Epidemiológicamente se ha descrito que el alto consumo de alcohol combinado con el consumo de tabaco

potencializan el riesgo de desarrollar cáncer oral; es por esto que es difícil presumir que el etanol es el determinante principal para la progresión de esta patología. ⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾

En la actualidad se utilizan diferentes técnicas para el diagnóstico temprano del cáncer de células escamosas; estas técnicas son de fácil uso y aplicación para el odontólogo ya que deben ser realizadas por medio de muestras salivales. Las cuales consisten en citometrias de flujo que se usan como métodos para la cuantificación de analitos. ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁵⁾

Es por esto que vemos la necesidad de analizar las diferentes técnicas usadas en la actualidad y la aplicación odontológica para la detección temprana del cáncer oral de células escamosas

1.3. PROPÓSITO

La evaluación de los avances en las técnicas en muestras de saliva que permiten determinar el riesgo de un individuo a desarrollar cáncer oral, pueden ser de gran ayuda en el área de la odontología debido a que, estableciendo la efectividad de cada una de ellas y sus aplicaciones en el campo clínico, serían a futuro una herramienta que evidencie la incidencia de la patología en el país, logrando implementar políticas de prevención de este tipo de enfermedades de forma temprana en el territorio nacional.

1.4. MARCO TEÓRICO

1.4.1. UNIDAD TEMÁTICA 1: CANCER ORAL

El cáncer es una enfermedad que afecta cualquier parte del cuerpo, la principal característica de esta patología es la transformación del tipo de célula y

multiplicación de ellas de forma anormal, invadiendo las zonas adyacentes, y en ocasiones propagándose a diferentes órganos ya sea por vía hematogena o linfática, este proceso se denomina metástasis; siendo este la característica principal de malignidad. ⁽¹⁵⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾

Esta enfermedad inicia con la modificación de una célula normal para convertirse en una tumoral, este procedimiento de transformación tiene varios ciclos, desencadenándose un proceso premaligno y posteriormente en un tumor maligno; las alteraciones que producen la transformación celular son una combinación entre factores genéticos, carcinogénicos externos, físicos los cuales pueden ser causados por diferentes radiaciones como las ultravioleta o ionizantes, factores químicos encontrados en alimentos de consumo diario como las aflatoxinas, arsénico o el amianto, componentes del humo del cigarrillo, y biológicos producidos por infecciones desencadenadas por virus bacterias o parásitos. ⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾

El cáncer es la patología que mayor índice de mortalidad presenta a nivel mundial, el diagnóstico temprano es el principal factor influyente para la prevención y tratamiento eficaz de la entidad, reduciendo así los altos índices de muerte que presenta; lo primordial para poder llegar a dar un diagnóstico temprano es conocer los posibles signos y síntomas en sus etapas primarias. ⁽¹⁹⁾⁽²¹⁾

El tamizaje es otra ayuda importante dentro de la temprana detección del cáncer, la aplicación de diferentes pruebas a cierto grupo de individuos asintomáticos, ayuda a descubrir anomalías que indican cáncer y de esta forma poder ser remitido a centros médicos especializados en el tema para poder dar inicio al respectivo tratamiento. ⁽²¹⁾

Dentro del tratamiento del cáncer se encuentran muchas opciones las cuales pueden ser efectivas dependiendo del diagnóstico temprano o no, algunos de los cánceres que tiene mejor pronóstico por la temprana detección son el mamario, colorrectal, cervicouterino y bucal. ⁽²²⁾

El cáncer oral es el cáncer localizado en la cavidad bucal y la orofaringe. Puede describirse generalmente como un crecimiento y una propagación descontrolada de células anormales, dentro de la cavidad oral o el mentón. ⁽¹²⁾

1.4.2. UNIDAD TEMÁTICA 2: TABACO Y ALCOHOL, FACTORES PREDISPONENTES

Siempre se ha dicho que la etiología del cáncer es multifactorial, es decir más de un factor debe estar involucrado y presente en el sujeto para que se pueda desarrollar la patología, establecer e identificar estos factores de riesgo es de gran importancia. ⁽²³⁾

La etiología del cáncer oral, como en la mayoría de las neoplasias malignas, está ligada a una serie de factores que al actuar en conjunto desencadenan su aparición; las predisposiciones genéticas asociadas al consumo frecuente de tabaco y alcohol aumentan significativamente el riesgo de cáncer; en nuestra sociedad el tabaquismo y el alcoholismo son actividades cotidianas y se pueden identificar consumidores de todas las edades, pero sin duda son los fumadores con un historial de consumo más prolongado quienes a pesar de la ausencia de signos patognomónicos de la enfermedad presentan mayor probabilidad de desarrollar cáncer oral. ⁽²³⁾

Este cáncer se presenta con más frecuencia en hombres que en mujeres, debido al alto consumo de alcohol combinado con cigarrillo, en la actualidad se ha comprobado la forma en que el alcohol y sus derivados actúa sobre la cavidad oral en el desarrollo del cáncer; en recientes investigaciones se han descrito diferentes teorías que analizan la forma tanto local como sistémica en que el etanol actúa sobre la mucosa oral, convirtiéndose en un factor de riesgo importante en la aparición de dicha patología. ⁽²³⁾⁽²⁴⁾

Aunque el tabaquismo y el alcoholismo no son los únicos factores predisponentes para la aparición de cáncer oral, son los más determinantes debido, al consumo conjunto (Alcohol-cigarrillo) y a que sus componentes generan un grado elevado de adicción lo que incrementa no solo la frecuencia sino el tiempo de consumo. ⁽²⁴⁾

Existen otros factores, que aunque en menor grado, desencadenan lesiones carcinógenas en cavidad oral; están entre ellos patologías como el liquen plano oral, una compleja enfermedad crónica e inflamatoria que se activa en piel y mucosa, la sífilis, aunque la evidencia de una estrecha relación entre la aparición del cáncer oral y la preexistencia de esta enfermedad es poca, en Estados Unidos informes del 2002 indican que pacientes con cáncer oral reportaban historia positiva de sífilis; también está asociado a esta patología el uso de prótesis dentales desadaptadas o deterioradas y en un grado menor pero determinante la nutrición del individuo. ⁽²⁵⁾

La radiación es otro factor de riesgo siendo la luz ultravioleta la más agresiva, seguida por la irradiación x que es usada como tratamiento de de tumores, aun que esta puede producir a largo plazo otro tumor maligno, es importante decir que el cáncer oral no está asociado a los rayos dentales. ⁽²⁶⁾

La presencia de virus tienen cierta implicación en la formación de neoplasia especialmente en personas inmunocomprometidas (con trasplante o personas con VIH) virus como el virus de Epstein bar, el citomegalovirus y Virus de papiloma humano(VHP), se han encontrado numerosos tipos de canceres relacionados con virus, sarcoma de kaposi(VIH), carcinoma de mucosas (virus herpes simple), también se ha visto cáncer en cavidad oral en pacientes con HPV, sin tener otro tipo de factores de riesgo, solo una historia de vida sexual de contacto orogenital , lo que llevaría a sugerir que sería un tipo de enfermedad de trasmisión sexual el desarrollo de cáncer en aquellos pacientes VPH positivos. ⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾

1.4.3. UNIDAD TEMÁTICA 3: SALIVA, MEDIO DIAGNÓSTICO

La saliva ha demostrado ser útil en la vigilancia de diversas patologías que por una u otra razón componentes no habituales de esta llegan a la saliva, sea intra celular o extra celularmente (difusión pasiva, transporte activo, ultrafiltración) dando aviso de que se ha alterado el equilibrio en el cuerpo humano, se han evidenciado en el flujo salivar, diversas sustancias farmacológicas, hormonales, virus, bacterias entre otras, se ha usado para detectar VIH, Hepatitis, VPH entre otros. ⁽²⁾⁽²⁷⁾

La presencia de drogas, en la saliva se ha utilizado para monitorear los niveles del compuesto activo; en barbitúricos, benzodiazepinas, ciclosporinas entre otros, la presencia de tiocianato como indicador de fumador activo o pasivo. Drogas alucinógenas como opiáceos entre otras pueden detectarse en la saliva. ⁽²⁸⁾

En enfermedades malignas como carcinomas o sarcomas se ha encontrado innumerables biomarcadores, tenemos el c-erB-2 en saliva en mujeres con cáncer de seno y el CA125 para cáncer de ovario para la neoplasias de cabeza y cuello tenemos como la presencia de la proteína p53 como indicador de cáncer oral, o las citoquinas IL6, IL8 y TNF alfa que en estudios se ha evidenciado el aumento en pacientes con COCE frente a los pacientes sanos, mostrándose como un posible biomarcador o indicador que ayude al diagnostico de lesiones en etapas tempranas de cáncer oral. ⁽²⁹⁾

Uno de los aspectos más importantes y de interés para el diagnostico precoz del COCE, es la presencia de niveles alterados de biomarcadores en las muestras de saliva, ya que se logra presumir la aparición a futuro de la enfermedad sin que se haya manifestado sistémica o localmente, y sin lugar a duda esto permitirá que se logre desviar su curso. Los biomarcadores en la actualidad son utilizados como medios diagnósticos avanzados para la detección de diversas patologías las cuales tienen evidencia que producen cambios a nivel sistémico en sangre como

lo son el sida y cáncer, etc. estos se utilizan de una manera biomolecular teniendo en si la capacidad de detección de ciertas proteínas que pueden formar un vinculo biológico con la patología que se investiga y/o sospecha debido a su alta sensibilidad. ⁽²⁷⁾

1.4.4. UNIDAD TEMÁTICA 4: INTERLUQUINAS, BIOMARCADOR

Uno de los biomarcadores encontrados en saliva y quizá el más relevante son las interluquinas, ya que en diversos estudios las mencionan como posible indicador de cáncer oral, lo que podría llegar a ser una gran herramienta de diagnostico temprano de este tipo de patologías, hecho que sería de mucha utilidad en la práctica odontológica. ⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾

Las interluquinas son proteínas solubles de bajo peso molecular mediadoras de crecimiento celular, inflamación, inmunidad, diferenciación y reparación, entre otras actividades. Además de las células del sistema inmune, las citoquinas son producidas por diferentes tipos celulares durante la activación de la inmunidad innata y adquirida. Son el principal medio de comunicación celular ante una invasión microbiana. Las citocinas sirven para iniciar la respuesta infamatoria, y para definir la magnitud y naturaleza de la respuesta inmune específica. ⁽²⁹⁾

Estas proteínas desempeñan un papel importante en el sistema inmune, son responsables, entre muchas otras funciones, del crecimiento celular, diferenciación, reparación y activación celular; El mecanismo de toxicidad para estas moléculas, consiste de una rápida permeabilización de la membrana celular del invasor. Otras proteínas importantes, son los anticuerpos naturales, los cuales evitan la propagación de infecciones por vía sanguínea. Los factores del complemento desempeñan un papel clave. ⁽²⁹⁾

La interleuquina 6 (IL-6- interferon Beta “), es una proteína de bajo peso molecular soluble, localizada en el cromosoma 7 p15-21 que es producida por diferentes tipos de células del sistema inmunitario (fagocitos, células T, macrófagos) células endoteliales, fibroblastos y células del tejido adiposo entre otros. Es una citoquina pro inflamatoria multifuncional, mediadora en el crecimiento diferenciación y reparación celular, inflamación, inmunidad, y se ha asociado al desarrollo de patologías cancerosas. ⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾

Frente al proceso inmunitario son el principal medio de comunicación intracelular, estas sirven para iniciarla respuesta inflamatoria y para regular la magnitud de la respuesta inmune, y se inducen cuando los patógenos entra en contacto con los fagocitos; IL6 estimula la síntesis de fibrinógeno ante los diversos estímulos inflamatorios, también estimula la diferenciación de las células B a células productoras de anticuerpos y de otras proteínas como la α 1-antitripsina y la PCR, sin embargo cuando el estímulo para la producción de las citoquinas, se presenta en grandes cantidades esta puede entrar al torrente sanguíneo y junto con otras citoquinas , funcionar como pirógenos endógenos, inducen al un estado febril, contribuyen también a una gama de procesos fisiológicos y fisiopatológicos aumentando la secreción del factor de transcripción AP-2 el cual es un potente regulador del ciclo celular que activa los oncogenes Ras y cerB2, también inactiva el gen supresor de tumores mediante el apoyo a al hipermetilación resultando en la supresión de la apoptosis celular y el crecimiento incontrolado. ⁽³⁰⁾

En el desarrollo de patologías cancerosas se ha evidenciado que en el suero y en la saliva hay un aumento en sus niveles lo que llevaría inferir que, es posible que esta influya de cierta forma en el crecimiento celular, puesto que es promotora de la angiogenesis la invasión y la interrupción de la neoplasia puesto que son citotóxicas inhibiendo la progresión o causando necrosis , el origen exacto de la IL6 en los procesos cancerosos no es claro pero se ha evidenciado que pueden tener origen o en las células tumorales, o por el estromas de los macrófagos allí

presentes, sin embargo los niveles de IL6 serian predictores de un mal pronóstico de cáncer oral. ⁽²⁹⁾

La IL-8 se produce en muchas células, tales como queratinocitos, células epiteliales, sinoviocitos y hepatocitos, por nombrar algunos. Entre los leucocitos de sangre periférica, los monocitos y los neutrofilos mas que los linfocitos son las fuentes celulares mayoritarias de IL-8. La IL-8 ejerce muchas actividades biológicas in vitro e in vivo. La IL-8 es bien conocida por su actividad quimiotáctica y su capacidad para producir la desgranulación de los neutrófilos humanos. En neutrófilos tratados con IL-8, se detecta rápidamente un cambio de forma. También se observa la liberación de la proteína de unión a la vitamina B12 de gránulos específicos. La IL-8 también causa la desgranulación de las partículas azulosas y liberación de elastasa y otras hidrolasas, tal desgranulación se acompaña del aumento de una variedad de moléculas de adhesión en la membrana celular. La desgranulación también resulta en un aumento en la expresión del receptor del complemento tipo I (CRI) y III (CR3). La IL-8 es también un factor quimio táctico para los eosinofilos y para los linfocitos humanos, en concreto las células T. ⁽⁵⁾

1.5 OBJETIVOS

1.5.1 GENERAL

1. Identificar la evolución de las diversas técnicas de medición en muestras de saliva que permitan detectar aumento de los niveles de citoquinas (IL 6) (IL 8) como posible indicador de cáncer oral en pacientes con predisposición (fumadores y alcohólicos)

1.5.2 ESPECÍFICOS

1. Determinar la prevalencia e incidencia de cáncer oral a nivel mundial.
2. Reconocer la interacción de los factores predisponentes (cigarrillo y alcohol) en el desarrollo del cáncer oral.
3. Destacar la importancia de la saliva como medio diagnóstico para la detección temprana de cáncer oral.
4. Establecer la utilidad de las citoquinas IL6 – IL8 como biomarcadores para la detección de cáncer oral.
5. Determinar la efectividad de las diversas técnicas de medición en muestras de saliva que permiten detectar aumento de los niveles de citoquinas (IL 6) (IL 8) como posible indicador de cáncer oral en pacientes con predisposición (fumadores y alcohólicos)

2. ASPECTOS METODOLÓGICOS

2.1 TIPO DE ESTUDIO

- Revisión de la literatura

2.2 OBJETO DE ESTUDIO

- Detección de interleuquinas IL6 - IL8 en saliva por medio de la sensibilidad de las diferentes técnicas.

2.2.1 MATERIAL OBJETO DE ESTUDIO

Artículos Científicos

2.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

2.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Artículos publicados durante el período 2000-2011.
2. Artículos que incluyan estudios analíticos y experimentales que utilizan técnicas de detección objeto de la revisión.
3. Artículos sin discriminación de raza, edad, genero
4. Artículos referentes a factores predisponentes como alcohol y cigarrillo.
5. Artículos referentes a cáncer, cáncer oral y cáncer cabeza y cuello.

2.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Artículos científicos relacionados con técnicas no salivales para detección del cáncer oral.
- Revisiones de la literatura

2.4 INSTRUMENTO DE RECOLECCION

	ARTICULO	REFERENCIA	T. DE ESTUDIO	POBLACION	VARIABLES	RESULTADOS	CONCLUSION-RECOMENDACION
F A C T O R E S P R E D I S P O N E N T E S	A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk.	V Bagnardi, et al. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. British Journal of Cancer (2001) 85(11), 1700-1705	Revision de la literatura.	*Artículos científicos a partir de 1966 hasta 2000 *Control de caso o estudio de cohorte publicado como un artículo original. *Conclusiones expresadas como proporción de probabilidades o riesgo relativo considerando al menos 3 niveles de consumo de alcohol.		El riesgo relativo con respecto al alto consumo de alcohol *Cánceres de la cavidad bucal y la faringe (RR = 6.0 por 100 g Día) *Esófago (RR = 4.2) *Laringe (RR = 3.9) En menor proporción *Cánceres del estómago (RR = 1.32). *Hígado (RR = 1.86) *Pecho (RR = 1.7 por 50g día y 2.7 por 100g día) Las tendencias mas débiles Cáncer de pulmón (RR = 1.08) Próstata (RR = 1.19)	No se encontraron resultados coherentes para el cáncer de estomago y páncreas No hay tampoco ninguna comprensión clara sobre los posibles mecanismos por los cuales el alcohol puede actuar como un co-cancerígeno sobre estos sitios
S A L I V A C O M O M E D I O D I A G N O S T I C O	Análisis de saliva en pacientes con cáncer oral Salivary Analysis in Oral Cancer Patients		Casos y controles	25 pacientes con COCE 25 pacientes sanos	Peroxidasa Glutation Tranferasa Superoxidasa dimutasas Acido urico	Concentración de antioxidantes específicos salivales peroxidasa, GST y SOD enzimas and UA molécula peroxidadas 38% (P < .05) 386 mU/mL to 280 mU/mL Glataion S Tranferasas (GST) 30% (P <.05) 230 ng/mL to 161 ng/mL superoxidasa (SOD) 34% (P <.05) 1.25 U/mL to 0.90 U/mL acido urico (P <.01) 69% 4.12 mg/mL to 1.30 mg/mL Análisis de especies de nitrógeno El análisis de las especies reactivas de Nitrogeno (RNS) NO NO2 NO3	hallazgo de este estudio fue que la composición de la saliva de los pacientes con COCE se altera sustancialmente con respecto a el libre mecanismos de los radicales implicados El ADN de la saliva y las proteínas en estos pacientes se comprobó que estaban profundamente oxidado, mientras que todos los análisis de saliva RNS fueron significativamente El papel de la saliva y el estrés oxidativo en la patogénesis del cáncer oral y orofaríngeo que se basen en el contacto cada vez más continua e íntima entre la saliva y la mucosa (de donde se desarrolla este tipo de cáncer). Como la saliva puede ser fácilmente controladas y cosechada (por su antioxidantes, productos nitrosación, ADN, proteínas oxidadas, etc), tenemos una oportunidad única para evaluar y tal vez incluso intervenir, con agentes local terapéuticos que actúan como antioxidantes que pueden ser fácilmente aplicado a la mucosa. Además, estas alteraciones oxidativas salivales demostraron que puede ser utilizado para fines de diagnóstico, como hemos sugerido recientemente para la otra" tradicional" tumorales marcadores

S A L I V A C O M O M E D I O D I A G N O S T I C O	<p>Salivary concentration of TNFα, IL1α, IL6, and IL8 in oral squamous cell carcinoma</p> <p>*Concentración salivar de TNFα, IL1α, IL6, y IL8 carcinoma oral de células escamosas</p>	Casos y control	Pacientes con COCE Pacientes control	Edad, genero, MGI(indice gingival modificado)	<p>Al análisis de ELISA en saliva no estimulada muestra IL-6 aumento de nivel en pacientes con COCE estadísticamente significativo TNF-α IL-1α y IL-8 niveles mayores que en pacientes con COCE que en los de control pero sin relevancia estadística.</p> <p>IL-6: (mean \pm Std: IL-6-OSCC = 40.9 \pm 79.5 pg/ml versus control = 2.5 \pm 1.3 pg/ml; p < 0.05 IL-8: (mean \pm Std: IL-8-OSCC = 1093.7 \pm 1089.0 pg/ ml versus control = 700.7 \pm 1031.5 pg/ml; p > 0.05)</p>	<p>IL-6 tiene futuro como biomarcador informativo de COCE Se debe tener en cuenta condiciones inflamatorias que interfieran con los resultados</p> <p>Realizar otros estudios con una muestra mayor Estudiar otros tipos de moléculas como posibles biomarcadores.</p>
S A L I V A C O M O M E D I O D I A G N O S T I C O	<p>Comparison of Salivary Cytokine Levels in Oral Cancer Patients and Healthy Subjects</p> <p>*Comparación de niveles de citokinas salivales en pacientes con cáncer oral y sujetos sanos.</p>	Casos y control	Pacientes con cáncer en cavidad oral (lengua encías) Pacientes sanos.	Edad ,sexo	<p>IL-1 Beta aumentado en pacientes con cáncer oral en 158pg/ml en pacientes 14.1pg/ml hubo diferencia significativa (t-Test:P<0.05)</p> <p>IL-6 en pacientes con cáncer oral aumento 86.5pg/ml a diferencia del grupo de control que no lo hizo, hubo diferencia significativa (t-Test:P<0.05)</p> <p>IL 8 y osteopontina hubo aumento pero la diferencia no fue significativa</p>	<p>IL-6 es un potencial biomarcador.</p> <p>Examinar micro arrays para verificar el porqué del aumento de IL-6 en saliva.</p> <p>Investigar la influencia de la enfermedad periodontal.</p>

<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">ALIVIA COMMO MEDIO DIAGNOSTICO</p>	<p>Salivary Levels of Proinflammatory Cytokines, Potential Biomarkers in the Diagnosis of Oral Squamous Cell Carcinoma</p> <p>Estudio de los niveles séricos y salivales de citocinas proinflamatorias, posibles biomarcadores en el diagnóstico de carcinoma oral de células escamosas</p>		<p>20 sanos de control</p>	<p>Edad, sexo, uso de IL-8 IL-1 alfa GM CSf tanto en suero como en saliva</p>	<p>en el diagnóstico en los pacientes con COCE. IL-6 en suero era útil en el diagnóstico de pacientes con COCE IL-8 en suero y saliva fueron muy útiles en el diagnóstico de pacientes COCE</p>	<p>proinflamatorias y proangiogénico y son detectables en el suero y saliva de pacientes con COCE. Estas citoquinas aumentan la patogenicidad de COCE y pueden ser de gran utilidad como biomarcadores para el diagnóstico. El uso de saliva ha sido factor, criticado como un medio de diagnóstico ya que los análisis informativos están presentes generalmente en cantidades más bajas que en la saliva suero de ensayo basado podría ser una herramienta complementaria rentable en el diagnóstico de pacientes con COCE.</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">SALIVA COMMO MEDIO DIAGNOSTICO</p>	<p>Interleukin 6 and Interleukin 8 as Potential Biomarkers for Oral Cavity and oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma</p> <p>*Interluquinas 6 e interluquina 8 como potencial biomarcador para carcinoma escamocelular para cavidad oral y orofaringe</p>	<p>Casos y control</p>	<p>Pacientes con COCE en etapa T1 o T2 cavidad oral o orofaringe sin tratamiento alguno Pacientes sin historia de cáncer fumadores</p>	<p>Edad, sexo, uso de alcohol, uso de cigarrillo</p>	<p>Se encontraron aumentos significativos en los niveles de proteínas y mRNA No se encontraron diferencias entre los sujetos fumadores y no fumadores</p> <p>IL-8 tuvo una mayor concentración en saliva IL-6 tuvo mayor concentración en suero</p> <p>En base a los datos, para IL-8 en la saliva, un valor umbral de 600 pg / ml produce una sensibilidad del 86% y una especificidad del 97%. Del mismo modo, para la IL-6 en el suero, un valor de umbral de más de 0 pg / ml rendimientos una sensibilidad del 57% y una especificidad del 100%. Para una combinación de IL-8 proteína en la saliva y la IL-6 proteína en el suero, un valor de umbral superior a 600 pg / ml de IL-8 en la saliva y mayor que 0 pg / ml de IL-6 en los rendimientos de suero una sensibilidad de 99 % y una especificidad del 90%.</p>	<p>Los niveles no están sujetos a sexo edad, uso de alcohol o cigarrillo. Los niveles de IL 6 disminuyen con las terapias de radioterapia y quimioterapia IL 6 IL 8 como prometedores biomarcadores de cáncer oral</p> <p>Puede tener aplicaciones en otras aéreas si se investiga La utilidad de estos biomarcadores se verá reflejad si diagnostica en etapas tempranas.</p> <p>El siguiente paso es la creación de electro mecánico micro o nano sistemas</p>

A
L
I
V
A

C
O
M
O

M
E
D
I
O

D
I
A
G
N
O
S
T
I
C
O

S
A
L
I
V
A

C
O
M
O

M
E
D
I
O

D
I
A
G
N
O
S
T
I
C
O

detection by salivary biomarkers in a Serbian population

 *Detección de carcinoma oral de células escamosas por biomarcadores salivales en población serbia.

Salivary Proteomics for Oral Cancer BiomarkerDiscover y

 La proteómica salival para el descubrimiento de biomarcadores de cáncer oral

En etapas T1 -T4
 51 pacientes sano de control

Casos y controles
 128 pacientes: 6 COCE , 64control sanos

salivales (IL 8, IL1B y m2bp)

 *6 mRNA (IL8, IL1B, SAT1,S100P)
 Edad, genero fumadores

Genero
 Etnia
 Edad
 Consumo cigarrillo

importante para el cáncer de etapa oral temprana (T1/T2) (p = 0,008), pero no es discriminatorio para el cáncer de etapa tardía (T3/T4) (p = 0,49)
 ARNm IL1B se comportó de la manera opuesta, con p = 0,82 para T1/T2 yp = 0,02 para T3/T4 COCE, respectivamente
 OAZ1 es el único marcador que no fue validado como un solo marcador y no mejorar el rendimiento de los marcadores combinados Proteína IL1B y proteína IL8, así como ARNm S100P fueron los que más aumentaron entre todos los pacientes con COCE y controles con un doble cambio de 3,96, 3,09 y 3,24, respectivamente
 Marcadores combinados demostraron ser el más fuerte discriminador del COCE (proteína IL1B + SAT1 mRNA+ DUSP1 ARNm), 0,85 para T1-T2 (ARNm IL1B + SAT-1 mRNA+ DUSP1 ARNm), y 0,88 para T3 -T4 (proteína IL1B+ DUSP1 ARNm)
 La sensibilidad / especificidad para estos grupos 0.89/0.78, 0.67 / 0.96, y 0.82/0.84, respectivamente.
 Los biomarcadores no pueden discriminar ente entre los pacioentes con COCE masculinos y femeninos, o pacientes fumadores y no fumadores (todos los valores de p> 0,05)

De las pruebas se identificaron 461 proteínas en pacientes con COCE y 438 en pacientes sanos,52 proteínas estaban presentes en COCE pero no en pacientes sano y 29 fueron encontradas en pacientes sanos pero no en los del COCE

detección de COCE es la facilitación del diagnóstico en un punto donde COCE sigue siendo pequeña y el tratamiento es muy probable que tenga éxito. Con el fin de lograr este objetivo muy deseable, un método de detección de saliva debe tener la suficiente sensibilidad y especificidad, ser bastante barata, no invasiva, tienen alto rendimiento, y puede ser utilizado por personal no entrenado .Estudios recientes han demostrado que existe una gran cantidad de biomarcadores accesibles con un valor muy influyente para diversas enfermedades Un estudio anterior ya encontró una diferencia significativa de los niveles de proteína salival IL8 entre COCE y los pacientes con periodontitis. Nuestros datos muestran que el grupo de varios marcadores salivales es verdaderamente discriminatorio para COCE Si bien los resultados son prometedores serán necesarios mas estudios con un mayor número de pacientes para permitir que una aplicación de nivel de la población clínica

estudios basados en proteómicas de la saliva es un enfoque prometedor para la búsqueda de Biomarcadores COCE. El descubrimiento de estos nuevos macadores puede dar lugar a una sencilla herramienta clínica para el diagnóstico no invasivo del cáncer oral. Son necesarios estudios longitudinales a largo plazo grandes poblaciones de personas con cáncer oral y los que están en alto riesgo de desarrollar cáncer oral para validar estos marcadores biológicos potenciales.

simultáneo de
Marcadores
salivales de
tumoresUna nueva
herramienta de
diagnóstico para el
cáncer oral
Concomitant
Analysis of Salivary
Tumor Markers--A
New Diagnostic
Tool for Oral
Cancer

para COCE
pacientes sanos

16

tumorales
Cyfra 21-1
TPS
CEA
SCC
CA125
CA19-9
Edad, Genero
Profundidad del
tumor, diametro,
localización en la
base contra la
parte móvil de la
lengua

Análisis de la saliva estuvo disponible en 14 pacientes con cáncer y en 16 controles sanos. Los niveles de pacientes de control sanos de CA125 (384 unidades / ml) TPS (110 unidades / L) Cyfra 21-1 (3,44 ng / ml) CA19-9 (27,1 unidades / ml) CEA (197,6 ng / ml) y SCC (140 ng / mL). Los niveles salivales en pacientes con cáncer fueron superiores de CA125(4,2 (p = 0,0041)) TPS(3,9 (p = 0,0026)) Cyfra 21-1 (3,8 (p = 0,0126)) CA19-9 (2,9 (no significativo)) CEA (1,6 (no significativo)) y el SCC (1,4 (no significativo)).

Un aumento simultáneo de los diferentes marcadores en un mismo paciente. La tasa de correlación para Cyfra 21-1 y CA 125 fue de 0,60 y para Cyfra 21-1 y TPS que fue de 0,90, mientras que la tasa de correlación para Cyfra 21-1 y el CEA fue de 0,48 y para Cyfra 21-1 y SCC fue 0,45. El coeficiente de correlación para el TPS y el CEA fue de 0,70 y para el TPS y CA125 fue 0,50.

Los tres marcadores tumorales salivales que se han encontrado de forma más sustancial y significativamente mayor en los pacientes con cáncer fueron Cyfra 21-1, TPS, y CA125, que se incrementaron en un 400% todas. No se encontraron correlaciones significativas entre los valores acumulados de la DFS y cualquiera de las siguientes variables: edad, hábito de fumar, otros tumores malignos, o una extensión de la tumor más allá de los márgenes linguales.

marcadores tumorales salivales se encontró que se incrementó significativamente (un 400%) en la saliva de pacientes con cáncer bucal (lengua). Esto es importante con respecto a los aspectos clínicos y patogénesis del cáncer oral. Tanto el total y las probabilidades de supervivencia de la DFS resultaron ser similares a los encontrados en otros estudios, como el importante papel que los valores predictivos de estadificación tumoral, clasificación, N, y la profundidad tienen (6, 32). El hecho de que sólo una minoría de los pacientes eran fumadores, y que la mayoría de ellos fueron diagnosticados en las primeras etapas es típico de la anterior serie israelí de cáncer de lengua (32). Eso sugiere que esta nueva herramienta diagnóstica es de especial importancia para la monitorización del paciente, ya que es a menudo muy difícil distinguir clínicamente entre un post-operatorio y / o irradiado mucosa oral llena de cicatrices y una lesión de cáncer recurrente. En consecuencia, este tipo de análisis podría convertirse en una herramienta de diagnóstico valiosa, ya que podría salvar muchas biopsias innecesarias.

el aumento significativo de marcadores salivales tumorales (4 veces) es alentador a la luz de las muchas ventajas de la medición saliva en comparación con el suero.

El diagnóstico definitivo de COCE se basa evidentemente en una biopsia pero sería muy beneficioso si el análisis de la saliva de marcadores tumorales se puede hacer de forma rutinaria entre las biopsias. El aumento en marcadores tumorales salivales puede ser utilizado como una herramienta de diagnóstico, especialmente cuando un análisis simultáneo de marcadores significativamente mayores se hace. Esto se debe a la recolección de saliva no es invasiva, lo que puede hacer que sea una alternativa atractiva y efectiva a las pruebas de suero, y la posibilidad de desarrollar kits caseros de prueba para esos marcadores que facilita aún más como una ayuda para el diagnóstico, lo que permite a los pacientes a controlar su propia salud en el hogar. Esto es especialmente importante para las personas que viven lejos de centros de tratamiento y especialmente para aquellos con alto riesgo de desarrollar cáncer oral (por ejemplo, los pacientes con COCE anterior o con lesiones premalignas). Sin embargo, se debe tener cuidado y tomar nota del hecho de que este análisis sugiere la saliva puede ser considerada como una ayuda y no como un reemplazo de otras bien establecidas las herramientas de diagnóstico disponibles para el Coce.

A
L
I
V
A

C
O
M
O

M
E
D
I
O

D
I
A
G
N
O
S
T
I
C
O

T
E
C
N
I
C
A
S

D
E

D
E
T
E
C
C
I
O
N

D
E

C
A
N
C
E
R

O
R
A
L

T

Transcriptomas salivales para detectar el cáncer oral
 Salivary Transcriptome Diagnostics for Oral C

electrochemical sensor formultiplex biomarkers detection
 fangwei,1prabhudas patel,5 weiliao,2,3 kishore chaudhry,6 lei zhang,2,3 martha arellano-garcia,2,3 shen hu,2,3 david elashoff,7 hui zhou,2,3 shilin shukla,5 franky shah,5 chih-ming ho,1,4 and david t. wong2,3
 Discovery of oral

32 pacientes sanos fumadores

CANCER GENOMICS & PROTEOMICS 4: 55-64 (2007)
 Estudio Experimental
 56 sujetos de la India, 28 con cancer oral, 28 sanos.
 Oral Dis. 2008 November ;
 Estudio

32 pacientes sanos fumadores

40 sujetos, 20 con cancer oral, 20

IL8 ARNm
 IL8 Proteína

Mostró una diferencia significativa para los dos componentes: el IL-8 mRNA (W = 810, p = 6,637 10.9) y la proteína IL-8 (W = 820, p = 1,863 10-9), que se calcula utilizando el signo de Wilcoxon-rank test. Entre los 2 grupos de sujetos, no hubo diferencias significativas en función de la edad media: oral carcinoma de células escamosas (COCE) de los pacientes, de 46 años F 12,8; sujetos normales, 44,9 años (11,9 F test de Wilcoxon, P> 0,8), el género (p = 1), la historia de mascar (P> 0,08); antecedentes de tabaquismo (P> 0,27), o la historia de consumo de alcohol (P> 0,06).
 Peptidos prentes

32 pacientes sanos fumadores

Al realizar el análisis ROC de los

detección de tumores en un estadio con suficiente antelación para que el tratamiento probablemente tenga éxito. Las herramientas de detección necesitan presentar las características combinadas de alta sensibilidad y alta especificidad. Además, la proyección para usarlo como herramienta debe ser lo suficientemente barato y no invasivo para permitir aplicabilidad generalizada. Un importante desarrollo de la biotecnología y la mejora de nuestra comprensión básica de la iniciación y progresión del cáncer ahora nos permiten identificar firmas de de tumores, como los oncogenes y los supresores de tumores, las alteraciones genéticas en los fluidos corporales que drenan de los órganos afectados por el tumor. Los resultados traerán intereses sustanciales en el campo del cáncer y diagnóstico de enfermedades. Los intereses se derivan no sólo del hecho de que una prueba de saliva basada en el diagnóstico y la detección del cáncer es un concepto simple y atractivo, pero también del hecho de que las pruebas convencionales de diagnóstico del cáncer tienden a ser imperfecta. Con el cáncer oral como un ejemplo, la tasa de supervivencia claramente decepcionante probablemente atribuida al retraso diagnóstico

A modo de resumen, hemos desarrollado el sensor electroquímico para el diagnostico mediante la detección de biomarcadores en saliva. El sensor de EC muestra una alta sensibilidad y especificidad. El límite de detección es de 3,9 FM para la IL-8 mRNA y 7,4 pg / ml para la IL-8 proteína medida en la saliva.
 Con la multiplexación de sensores CE, 56 muestras de saliva se midieron para la detección del cáncer oral. Se midieron los niveles de IL-8 mRNA y de IL-8 proteína mediante los sensores de la CE, y se muestran diferencias significativas entre el grupo de cáncer y el grupo de control. Desde el análisis ROC, las precisiones basadas en el sensor de CE están alrededor de 0,90 para los 2 biomarcadores, que es muy cerca de los resultados del mismo lote de muestras de saliva medidos separadamente por PCR / ELISA. IL-8 Combinado ARNm y proteínas muestran mejor las AUC en comparación con el biomarcador. Estos resultados indican que el sensor CE no es sólo un método de detección alternativo a la PCR / ELISA. Ofrece mediciones de multiplexación rápido, eficaz y precisa para el diagnóstico clínico real. Este es el primer informe para la detección de múltiple de ARN y proteínas para el diagnóstico de la saliva, y el sensor de la CE se promete en el sistema de miniaturización con la detección de multiplexación.
 Una nota importante de este estudio es que hemos demostrado que biomarcadores de cáncer oral presente en saliva, descubiertos inicialmente sobre la base de una población de EE.UU. también puede discriminar el cáncer oral en una población indígena
 Hemos demostrado que el líquido oral humana de

<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);"> N I C A S D E D E T E C C I O N D E C A N C E R O R A L </p>	<p>human oral cancer by mass spectrometry shen hu1,2, tianwei yu1, yongming xie3, yanan yang3, yang li1, xiaofeng zhou1,5, stephanie tsung1, rachel r. loo2,4,6, joseph a. loo2-6 and david t. wong1,5-8</p> <p>doi:10.1111/j.1601-0825.2008.01488.x.</p>	<p>Y Control</p>		<p>Proteina presentes en saliva</p>	<p>y 20 sujetos de control, el valor de ROC para tioredoxina se determinó que era 0,71 , y la especificidad y la sensibilidad se determinó que el 70,8% y 70,8%, respectivamente, con una probabilidad de corte del 50,1%.</p>	<p>firma potencialmente útiles para la detección del COCE. Enfoque similar también se puede utilizar para controlar los fluidos orales de los pacientes con lesiones orales precancerosas y así descubrir biomarcadores en el fluido oral para la detección precoz del cáncer oral. Hemos establecido un método directo mediante la combinación de fraccionamiento LC con MALDI-MS y MS en tándem para la identificación de biomarcadores.</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);"> T E C N I C A S D E D E T E C C I O N D E C A N C E R O R A L </p>	<p>Clin Cancer Res 2009;15(13) July 1, 2009</p>	<p>Estudio Experimental Casos y Control</p>	<p>20 pacesintes caucasicos COCE con edades comprendidas entre los 32 y79 años de la División de cirugía de cabeza y cuello de la Universidad de California Los Angeles 20 pacientes control sanos de raza caucasica con edades comprendidas entre los 24 y 75 años. 10 pacientes con periodontitis y 10 Odontólogos sanos de la Escuela de Odontología de UCLA</p>	<p>IL8 IL1 Beta</p>	<p>Se obtuvieron resultados similares para ambos IL-1β e IL 8-a partir de los ensayos multiplexado.). Los niveles medios de IL-1β fueron 1013,5 \pm 1221,1 pg ml-1 en sujetos COCE (n = 20) y 376,3 \pm 576,3 pg ml-1 en los sujetos control (n = 20). El análisis ROC resultó en un valor ROC de 0,74 con una sensibilidad de 80% y una especificidad del 65%, respectivamente. Los niveles medios de IL-8 fueron 2834,9 \pm 3385,6 pg ml-1 en sujetos COCE (n = 20) y 947,3 \pm 2036,8 pg ml-1 en los sujetos control (n = 20). El análisis ROC reveló un valor ROC de 0,81 con una sensibilidad de 75% y una especificidad de 80%, respectivamente. También se midió la saliva de IL-8 y los niveles de IL-1β en los mismos pacientes con COCE y el control de los sujetos por ELISA. Los niveles medios de IL-8 mediante el ensayo de ELISA fueron 3347,7 \pm 2929 (COCE, n = 40) y 759,4 \pm 563 pg ml-1 (control, n = 42). El análisis ROC indica un valor de 0,82 y una sensibilidad y una especificidad del 87,5% y 64,3%, respectivamente. Los niveles medios de IL-1β fueron 591,5 \pm 618,7 pg ml-1 (COCE, n = 36) y 79,6 \pm 57,8 pg ml-1 (control, n</p>	

A
L

T
E
C
N
I
C
A
S

D
E

D
E
T
E
C
C
I
O
N

D
E

O
P
T
I
C
A
L

P
R
O
T
E
I
N

S
E
N
S
O
R

F
O
R

D
E
T
E
C
T
I
N
G

C
A
N
C
E
R

M
A
R
K
E
R
S

I
N

S
A
L
I
V
A

W
I
N
N
Y

T
A
N
1
7
L
E
Y
L
A

S
A
B
E
T
3
Y
A
N
G
L
I
2
T
I
A
N
W
E
I
Y
U
2
P
E
R
R
Y

R
K
L
O
C
K
E
V
O
L
D
2
D
A
V
I
D
T
W
O
N
G
2
4
5
A
N
D
C
H
I
H
M
I
N
G
H
O
3
6

I
N
T
E
R
L
U
K
I
N
A
S

valor ROC de 0,84 y una sensibilidad y especificidad del 63,9% y 100%, respectivamente. El P-valor entre la periodontitis y el grupo control se determinaron como 0,098.

Biosens Bioelectron. 2008 October 15; 24(2): 266–271. doi:10.1016/j.bios.2008.03.037.

Estudio experimental
Casos y control

40 sujetos, 20 con cancer oral, 20 sanos

IL8

Usando el sensor óptico, los medios fueron 439 UA (desviación estándar = 125 UA) y 320 UA (desviación estándar = 105 UA) para el cáncer y el grupo control respectivamente. El análisis de la prueba t confirma que el cáncer oral y de los grupos de control son estadísticamente significativas, utilizando el sensor óptico con la proteína p <0,05 (p = 0,007 reales). Los medios de ambos grupos se calcularon utilizando los valores de concentración convertidos, en base a una curva estándar. Los valores de concentración extrapolados son linealmente relacionada con los valores de densidad óptica (señal de salida) desde el ensayo ELISA. El cáncer de implicar el uso de ELISA fue 1.252 pg / ml (desviación estándar = 456 pg / ml) y la media de control fue de 577 pg / GML (desviación estándar = 355 pg / ml). El análisis t-test también confirmó que el cáncer oral y el grupo control fueron estadísticamente diferentes mediante ELISA (p = 1e-5). La curva de ROC demostró que no demostró ninguna diferencia estadísticamente significativa (p = 0,33) (Hanley y McNeil, 1983). Empleando el AUC como un indicador de la capacidad de predicción, se puede concluir que el sensor óptico y ELISA tienen prestaciones similares a las pruebas de diagnóstico.

Hemos desarrollado una tecnología de plataforma que puede aumentar significativamente la sensibilidad y simplificar la preparación de ensayo para la detección de proteínas. La emisión de luz desde fluoróforo conjugada con la sonda informadora se utiliza como la señal de detección. La ventaja de este sensor es el uso de la saliva, ya que el fluido más fácil y menos invasivo de recolectar. El sensor óptico de proteína puede detectar 13:01, que está muy cerca de los resultados obtenidos a partir de las técnicas tradicionales de ELISA con amplificación enzimática

Rev Biomed 2001; 12:272-280.

revisión

Articulos referentes a las interluquinas

Los mecanismos de las respuestas inmune innata y adquirida forman un sistema integrado de defensa del hospedero, en el cual numerosas células y moléculas funcionan colectivamente. De igual manera, la inmunidad adquirida puede intervenir durante la inmunidad natural.

Es importante mencionar que constantemente se describen nuevos factores, moléculas y proteínas con diversas propiedades inmunológicas, las cuales son producidas por células que anteriormente no eran consideradas como parte del sistema de defensa del hospedero. Asimismo, los mecanismos de regulación de las interleucinas y su posible aplicación en la medicina clínica permanecen aún por esclarecer, por lo cual el estudio de las citocinas y sus efectos se mantiene como un campo amplio de investigación.

N
T
E
R
L
U
K
I
N
A
S

Receptor in Cancer
Implications for
Translational
Therapeutics

Society Published online 11
September 2007 in Wiley
InterScience

encontrada en el cáncer, y se ha observado en casi todos los cánceres encontrados; En los pacientes con cáncer, los niveles elevados de IL-6 pue den tener un resultado adverso y se cree que se contribuyen a la pérdida de peso, fiebre y otros síntomas paraneoplásicos.

terapias dirigidas en cáncer. Este campo se basa en el conocimiento fundamental de los mecanismos básicos del desarrollo de tumores extraídos de la arena de la biología molecular y celular.

2.5 PROCEDIMIENTO

La tesis que se va a desarrollar requiere un trabajo de investigación bibliográfica en el cual el procedimiento que se llevará a cabo comenzará con la búsqueda en bases de datos tales como : EBSCO, PUBMED y SCIELO, en la cuales se inició la búsqueda requiriendo el uso de Key Words como (saliva, cáncer oral, biomarcadores, consumo de alcohol, poliformismos genéticos, uso de tabaco, prevención de cáncer oral, sensor for oral cancer detection, detección de biomarcadores salivales como : interleuquina IL8 – IL6, CBA: Cytometric Bead Array, y cáncer oral de células escamosas y delimitando la búsqueda por medio de palabras clave y conectores como: and, or, not, y.

3. RESULTADOS

De acuerdo con la revisión de los 51 artículos incluidos y clasificados en temas de la investigación, se analizaron 20 artículos que correspondieron al tema saliva como medio para la detección del CO; 18 al tema cáncer oral; 7 al tema factores alcohol y tabaco como predisponentes al cáncer oral; 2 al tema de interleukinas, y 4 al tema de técnicas de detección de cáncer oral por medio de fluidos salivales.

UNIDAD TEMÁTICA 1: CANCER ORAL

De los 18 artículos científicos revisados referentes al cáncer oral, un 40% de estos tratan sobre la actual preocupación en la prevalencia y aumento del cáncer oral en el mundo en general, pero especialmente en Estados Unidos, Francia y Colombia; y sobre todo en el sector de los jóvenes de la población, preponiendo educación de los profesionales de la salud respecto de la detección temprana de esta patología, la búsqueda de la eliminación de barreras para su atención y detección, y el establecimiento de predictores que permitan detectar en forma temprana la aparición de esta patología. Otro 40% de los artículos tratan sobre análisis y experimentos de nuevos biomarcadores especialmente de aquellos presentes en la saliva que pueden implementarse en forma masiva dadas sus características económicas, conservadoras, y no invasivas para detección temprana, así como la necesidad de mejoras en la tecnologías de detección y tratamientos desde los puntos de vista biológicos y moleculares. Un artículo interesante analiza el papel de micronutrientes como posibles generadores de cáncer oral y establece cuales pueden afectar a los consumidores aumentando el riesgo de adquirir la patología.

A nivel mundial se ha reportado un incremento en la incidencia del cáncer donde anatómicamente clasificándola el Cáncer de orofaringe fue el más frecuente (28%), seguido por el cáncer de cavidad oral (25%) donde el pico de frecuencia se observó en edades de 55-59 años.⁽²⁰⁾

Se estableció una comparación con bases de datos de años pasados relacionando el número de pacientes con carcinoma escamocelular oral en lengua (SCCOT) encontrándose que estos casos en los adultos jóvenes aumentó drásticamente durante el período de 1948 a 1945 al menos un 10% de todos los casos y a mediados de la década del 1990 en 15% a 25% de todos los casos. Se encontró un aumento constante del número total de los casos de SCCOT, de aproximadamente 300 en 1973 a más de 500 en 1992 comparando la base de datos durante este periodo. También se desprende de este análisis que se produjo un aumento en el porcentaje de casos de SCCOT en adultos jóvenes, entre el 3% en 1973 a casi 6% en 1993 donde (58%) de los pacientes eran hombres y (42%) eran mujeres. Los pacientes tenían edades comprendidas entre 19 a 39 años y la edad media fue de 31,3 años y 32.5 años respectivamente. Importante renombrar que 59% de los pacientes eran no fumadores y el 45% no consuman alcohol.⁽²¹⁾

Dos aspectos importantes sobre este tema, son: uno relacionado con Colombia, y otro sobre los resultados relacionados con lesiones precancerosas que pueden eventualmente generar cáncer oral. En el caso del primero, en Colombia, En los últimos años y debido a los factores de riesgo ya mencionados, el cáncer oral ha incrementado su incidencia en Colombia, presentando en el año 2000, 465 casos nuevos⁽²²⁾. Esta cifra aumento en el año 2008 en 528 casos, aunque no es un aumento tan significativo, se puede ver que este cáncer está atacando progresivamente a la población, representando una tasa de 1.2 casos por cada 100.000 habitantes siendo el género de mayor prevalencia los hombre con un 59,4% encontrándose en edades comprendidas de 65 años en adelante. La tasa de mortalidad por cáncer oral en el género masculino fue 1.4, y en el género femenino fue de 1.0 por cada 100.000 habitantes. Los departamentos de

Antioquia, Atlántico y Santander presentaron las tasas de mortalidad más elevadas. Los principales órganos del cuerpo donde se presentó la enfermedad fueron lengua, faringe y glándula parótida, que representan la mitad de los diagnósticos realizados. ⁽²³⁾

UNIDAD TEMÁTICA 2: SALIVA, MEDIO DIAGNÓSTICO

La revisión de artículos sobre el papel que cumple la saliva en la detección de cáncer oral y los biomarcadores para este efecto, incluyó un total de 20 artículos, y el de las interleuquinas, otros dos. Esta revisión mostró que la saliva puede ser útil en la vigilancia de diversas patologías gracias a los avances en biotecnología es posible identificar firmas de tumores, como los oncogenes y los supresores de tumores, las alteraciones genéticas en los fluidos corporales que drenan de los órganos afectados por el tumor⁽²⁴⁾, diversas sustancias farmacológicas, hormonales, virus, bacterias entre otras, se ha usado para detectar VIH, Hepatitis, VPH entre otros, lo cual se ve expresada como una clara alteración en la composición normal de la saliva interpretándose como aviso de que se ha alterado el equilibrio en el cuerpo humano. ^{(13) (25)}

La presencia de drogas, en la saliva se ha utilizado para monitorear los niveles del compuesto activo; en barbitúricos, benzodiazepinas, ciclosporinas entre otros, la presencia de tiocianato como indicador de fumador activo o pasivo. Drogas alucinógenas como opiáceos entre otras pueden detectarse en la saliva. ⁽²⁶⁾

UNIDAD TEMÁTICA 3: INTERLEUQUINAS, BIOMARCADOR

En enfermedades malignas como carcinomas o sarcomas se ha encontrado innumerables biomarcadores, tenemos el c-erB-2 en saliva en mujeres con cáncer de seno y el CA125 para cáncer de ovario para la neoplasias de cabeza y cuello

tenemos innumerables proteínas, enzimas, mRNA que se han encontrado en saliva como la presencia de la proteína p53, Cyfra 21-1, TPS, y CA125 como indicador de cáncer oral, o las citoquinas IL6, IL8, TNF alfa y IL1 beta que en estudios como el del Mahnaz S, y cols donde se encontró que la IL-6 presentaba un aumento estadísticamente significativo en relación a las otras 2 citoquinas examinada TNFy IL1 alfa con valor de $p < 0.05$ ⁽¹²⁾ en un estudio similar Akira K y cols evidenciaron una elevación en los niveles tanto de la IL 1 Beta como de la IL6, y una elevación no estadísticamente significativa de la osteopontina y de la IL8⁽²⁷⁾ todos estos estudios han evidenciado el aumento en pacientes con COCE frente a los pacientes sanos, mostrándose como un posible biomarcador o indicador que ayude al diagnóstico de lesiones en etapas tempranas de cáncer oral. ⁽²⁸⁾

Uno de los biomarcadores encontrados en saliva y quizá el más relevante son las interleuquinas, ya que en diversos estudios las mencionan como posible indicador de cáncer oral, lo que podría llegar a ser una gran herramienta de diagnóstico temprano de este tipo de patologías, hecho que sería de mucha utilidad en la práctica odontológica. ⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾⁽³¹⁾

UNIDAD TEMÁTICA 4: TABACO Y ALCOHOL, FACTORES PREDISPONENTES

Acerca de la predisposición al Cáncer oral de los pacientes que consumen tabaco y alcohol, se revisaron 7 artículos que incluyeron modelos de meta análisis para establecer la evidencia de la incidencia del alcohol y el tabaco sobre el cáncer oral, el aumento de los factores de riesgo en las personas menores de 40 años y en las mujeres por el aumento del consumo de estos productos, y las explicaciones sobre las causas por las cuales el alcohol y el tabaco aumentan el riesgo de contraer cáncer oral. Los artículos destacan en un 100% que la interacción de tabaco y alcohol aumenta significativamente el riesgo de cáncer

digestivo y que la interacción entre fumar y el consumo de alcohol parece ser responsable de una cantidad significativa de la enfermedad. ⁽²¹⁾⁽¹⁵⁾

Se ha reconocido el consumo de alcohol y cigarrillo como dos de los factores más representativos científicamente en el carcinoma oral y faríngeo que se encuentra con mayor frecuencia en el sexo femenino, esta relación entre estos dos factores es muy importante ya que el etanol que es uno de los componentes encontrados en el alcohol que aumenta la permeabilidad del tejido permitiendo que los componentes cancerígenos del tabaco penetren y aumenten el riesgo de carcinoma en la cavidad oral. ⁽¹⁶⁾

El resultado de la revisión bibliográfica en cuanto al consumo de bebidas alcohólicas indica que el Cáncer oral se encuentra asociado desde un punto de vista epidemiológico con un riesgo aumentado de desarrollar cáncer del tracto gastrointestinal superior: que la realización de estudios que establezcan esa asociación resulta complicada, debido tanto a la confluencia de varios factores de riesgo en una misma persona, por ejemplo alcohol y tabaco, como a la falta de datos que puedan ser comprobables por el clínico. Indican que por ello no se conoce con exactitud cuál es el mecanismo patogénico responsable de este aumento de riesgo, ya que el etanol *per se* no ha demostrado ser carcinógeno. Se han propuesto distintas hipótesis que tratan de explicar como el etanol, ya sea por vía local o sistémica puede actuar como factor de riesgo en el desarrollo de un cáncer oral. Este trabajo supone una revisión de la situación actual de los potenciales mecanismos patogénicos, dividiéndolos en alternativas de efectos locales, sistémicos, y cinéticos. Dentro de los primeros se hace especial referencia a la alteración de la permeabilidad de la mucosa oral, a la acción del acetaldehído y al papel de los retinoides. ⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾⁽³⁸⁾

UNIDAD TEMPATICA 5: TÉCNICAS DE DETECCIÓN DE CO

La revisión de las técnicas de medición en muestras de saliva para la detección de cáncer oral en pacientes con predisposición permitió establecer que existen diversas técnicas basadas en la medición de citoquinas, entre las cuales se destacan: CBA, espectrometría de masas, sensor electroquímico y sensor óptico.

En la técnica CBA los niveles medios de IL-1 β fueron 1013,5 \pm 1221,1 pg ml-1 en sujetos COCE (n = 20) y 376,3 \pm 576,3 pg ml-1 en los sujetos control (n = 20). El análisis ROC resultó en un valor ROC de 0,74 con una sensibilidad de 80% y una especificidad del 65%, respectivamente. Los niveles medios de IL-8 fueron 2834,9 \pm 3385,6 pg ml-1 en sujetos COCE (n = 20) y 947,3 \pm 2036,8 pg ml-1 en los sujetos control (n = 20). El análisis ROC reveló un valor ROC de 0,81 con una sensibilidad de 75% y una especificidad de 80%, respectivamente. ⁽¹²⁾

También se midió la saliva de IL-8 y los niveles de IL-1 β en los mismos pacientes con COCE y el control de los sujetos por ELISA. Los niveles medios de IL-8 mediante el ensayo de ELISA fueron 3347,7 \pm 2929 (COCE, n = 40) y 759,4 \pm 563 pg ml-1 (control, n = 42). El análisis ROC indica un valor de 0,82 y una sensibilidad y una especificidad del 87,5% y 64,3%, respectivamente. Los niveles medios de IL-1 β fueron 591,5 \pm 618,7 pg ml-1 (COCE, n = 36) y 79,6 \pm 57,8 pg ml-1 (control, n = 42). El análisis ROC indica un valor ROC de 0,84 y una sensibilidad y especificidad del 63,9% y 100%, respectivamente. ⁽¹²⁾

El P-valor entre la periodontitis y el grupo control se determinaron como 0,098. ⁽¹²⁾

En la espectrometría de masas al realizar el análisis ROC de los datos de validación, el 20 de COCE y 20 sujetos de control, el valor de ROC para tiorredoxina se determinó que era 0,71 , y la especificidad y la sensibilidad se determinó que el 70,8% y 70,8%, respectivamente, con una probabilidad de corte del 50,1%. ⁽¹⁴⁾

En el sensor electroquímico Mostró una diferencia significativa para los dos componentes: el IL-8 mRNA ($W = 810$, $p = 6,637 \cdot 10^{-9}$) y la proteína IL-8 ($W = 820$, $p = 1,863 \cdot 10^{-9}$), que se calcula utilizando el signo de Wilcoxon-rank test. Entre los 2 grupos de sujetos, no hubo diferencias significativas en función de la edad media: oral carcinoma de células escamosas (COCE) de los pacientes, de 46 años F 12,8; sujetos normales, 44,9 años (11,9 F test de Wilcoxon, $P > 0,8$), el género ($p = 1$), la historia de mascar ($P > 0,08$); antecedentes de tabaquismo ($P > 0,27$), o la historia de consumo de alcohol ($P > 0,06$).⁽¹⁵⁾

Usando el sensor óptico, los medios fueron 439 UA (desviación estándar = 125 UA) y 320 UA (desviación estándar = 105 UA) para el cáncer y el grupo control respectivamente. El análisis de la prueba t confirma que el cáncer oral y de los grupos de control son estadísticamente significativas, utilizando el sensor óptico con la proteína $p < 0,05$ ($p = 0,007$ reales). Los medios de ambos grupos se calcularon utilizando los valores de concentración convertidos, en base a una curva estándar. Los valores de concentración extrapolados son linealmente relacionados con los valores de densidad óptica (señal de salida) desde el ensayo ELISA. El cáncer de implicar el uso de ELISA fue 1.252 pg / ml (desviación estándar = 456 pg / ml) y la media de control fue de 577 pg / GML (desviación estándar = 355 pg / ml). El análisis t-test también confirmó que el cáncer oral y el grupo control fueron estadísticamente diferentes mediante ELISA ($p = 1e-5$).⁽¹⁶⁾

La curva de ROC demostró que no demostró ninguna diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,33$) (Hanley y McNeil, 1983). Empleando el AUC como un indicador de la capacidad de predicción, se puede concluir que el sensor óptico y ELISA tienen prestaciones similares a las pruebas de diagnóstico.⁽¹⁶⁾

4. DISCUSIÓN

En lo que toca a la predisposición al Cáncer oral de los pacientes que consumen tabaco y alcohol, la revisión destaca que la etiología del cáncer oral, como en la mayoría de las neoplasias malignas, está ligada a una serie de factores que al actuar en conjunto desencadenan su aparición; las predisposiciones genéticas asociadas al consumo frecuente de tabaco y alcohol aumentan significativamente el riesgo de cáncer; en nuestra sociedad el tabaquismo y el alcoholismo son actividades cotidianas y se pueden identificar consumidores de todas las edades, pero sin duda son los fumadores con un historial de consumo más prolongado quienes a pesar de la ausencia de signos patognomónicos de la enfermedad presentan mayor probabilidad de desarrollar cáncer oral. ⁽²³⁾

En cuanto al papel de la saliva respecto a medio diagnóstico tiene muy poco tiempo de implementación, 20 años aproximadamente y ha mostrado ser una gran herramienta para la detección y el diagnóstico de cáncer y mostrando una alta sensibilidad y alta especificidad. Además, tiene la proyección para usarlo como herramienta ya que es lo suficientemente barato y no invasivo lo que permitiría una aplicabilidad generalizada, pero algo en lo que coinciden varios autores es la necesidad de realizar más estudios con poblaciones más numerosas), y delimitar el número de biomarcadores a usar determinado exactamente de donde proviene y el porqué se expresan en enfermedades como el COCE por el momento el diagnóstico definitivo de COCE se basa claramente en una biopsia. ^{(13) (24) (32) (33)}

Los biomarcadores que operan para este efecto, se evidenció que las interluquinas son importantes biomarcadores de la saliva. Son proteínas solubles de bajo peso molecular mediadoras de crecimiento celular, inflamación,

inmunidad, diferenciación y reparación, entre otras actividades. Además de las células del sistema inmune, las citoquinas son producidas por diferentes tipos celulares durante la activación de la inmunidad innata y adquirida. Son el principal medio de comunicación celular ante una invasión microbiana. Las citoquinas sirven para iniciar la respuesta inflamatoria, y para definir la magnitud y naturaleza de la respuesta inmune específica.⁽³⁴⁾

Estas proteínas desempeñan un papel importante en el sistema inmune, son responsables, entre muchas otras funciones, del crecimiento celular, diferenciación, reparación y activación celular. El mecanismo de toxicidad para estas moléculas, consiste de una rápida permeabilización de la membrana celular del invasor. Otras proteínas importantes, son los anticuerpos naturales, los cuales evitan la propagación de infecciones por vía sanguínea. Los factores del complemento desempeñan un papel clave.⁽³⁵⁾

La interleuquina 6 (IL-6- interferon Beta “), es una proteína de bajo peso molecular soluble, localizada en el cromosoma 7 p15-21 que es producida por diferentes tipos de células del sistema inmunitario (fagocitos, células T, macrófagos) células endoteliales, fibroblastos y células del tejido adiposo entre otros. Es una citoquina pro inflamatoria multifuncional, mediadora en el crecimiento diferenciación y reparación celular, inflamación, inmunidad, y se ha asociado al desarrollo de patologías cancerosas.⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾

La IL-8 se produce en muchas células, tales como queratinocitos, células epiteliales, sinoviocitos y hepatocitos, por nombrar algunos. Entre los leucocitos de sangre periférica, los monocitos y los neutrófilos más que los linfocitos son las fuentes celulares mayoritarias de IL-8. La IL-8 ejerce muchas actividades biológicas in vitro e in vivo. La IL-8 es bien conocida por su actividad quimiotáctica y su capacidad para producir la desgranulación de los neutrófilos humanos. En neutrófilos tratados con IL-8, se detecta rápidamente un cambio de forma. También se observa la liberación de la proteína de unión a la vitamina B12 de

gránulos específicos. La IL-8 también causa la desgranulación de las partículas azúlcas y liberación de elastasa y otras hidrolasas, tal desgranulación se acompaña del aumento de una variedad de moléculas de adhesión en la membrana celular. La desgranulación también resulta en un aumento en la expresión del receptor del complemento tipo I (CRI) y III (CR3). La IL-8 es también un factor quimio táctico para los eosinófilos y para los linfocitos humanos, en concreto las células T. ⁽⁵⁾

En cuanto a las técnicas de medición en muestras de saliva para la detección de cáncer oral en pacientes con predisposición, éstas permiten la medición no solo de las citoquinas sino también la medición del ARN mensajero de las células ⁽¹⁵⁾; una de estas técnicas y quizá la más usada por los investigadores fue la de ELISA, que es una técnica estándar para cuantificar la cantidad de proteína en una solución. Las proteínas objeto de la investigación son inmovilizados en una superficie y etiquetadas con una enzima que puede producir continuamente un producto coloreado que se acumula en la solución de detección. Al realizar un seguimiento de la vía de información, se encuentra que la señal se origina en el volumen de la muestra de fluido, se mueve a la superficie y devuelve al volumen para finalmente ser detectado. Aunque la señal es amplificada por una reacción enzimática, el método para tomar mediciones de absorbencia luminosa (opacidad fluido) es un principio relativamente insensible frente a los métodos de fluorescencia óptica. ⁽¹⁶⁾

La técnica ELISA provee buenos resultados aunque para muchos es costosa y requiere de la repetición del procedimiento las veces que sea necesario para poder llegar a los resultados finales, ya que solo permite la medición de un analito a la vez ⁽¹⁾. Pero, como se mencionó, en las últimas décadas se han desarrollado en adición a la prueba ELISA diez nuevas técnicas de medición. Cuatro se consideran importantes en esta revisión ya que permiten las concentraciones salivales de IL1 α , IL6 y IL8 en carcinoma de células escamosas orales ^{(12) (14) (15)} ⁽¹⁶⁾, como lo son: los biomarcadores de fluido oral para la detección de cáncer oral

a través de espectrometría de masa ⁽³⁾, los sensores electroquímicos para la detección de biomarcadores Múltiples ⁽⁴⁾, las inmunoesferas multiplexadas, las cuales miden la eficacia de varios analitos ⁽¹⁾, y los sensores ópticos de proteínas para detectar marcadores de cáncer en la Saliva. ⁽⁵⁾

5. CONCLUSIONES

La capacidad de control de cáncer oral y orofaringe depende de dos pilares: prevención y diagnóstico precoz.

Respecto a la predisposición al Cáncer oral de los pacientes que consumen tabaco y alcohol, la mayor parte de los autores coinciden en afirmar que la asociación del consumo de alcohol y tabaco aumenta el riesgo de desarrollo del cáncer oral en una cuantía mayor que lo que supondría la suma de sus efectos. Este cáncer se presenta con más frecuencia en hombres que en mujeres, debido al alto consumo de alcohol combinado con cigarrillo, en la actualidad se ha comprobado la forma en que el alcohol y sus derivados actúa sobre la cavidad oral en el desarrollo del cáncer; en recientes investigaciones se han descrito diferentes teorías que analizan la forma tanto local como sistémica en que el etanol actúa sobre la mucosa oral, convirtiéndose en un factor de riesgo importante en la aparición de dicha patología. ^{(1) (2)}

Aunque el tabaquismo y el alcoholismo no son los únicos factores predisponentes para la aparición de cáncer oral, son los más determinantes debido, al consumo conjunto (Alcohol-cigarrillo) y a que sus componentes generan un grado elevado de adicción lo que incrementa no solo la frecuencia sino el tiempo de consumo. ⁽²⁾

En cuanto al papel de la saliva en la detección de cáncer oral y los biomarcadores que se utilizan para este efecto, uno de los aspectos más importantes y de interés para el diagnóstico precoz del COCE, es la presencia de niveles alterados de biomarcadores en las muestras de saliva, ya que se logra presumir la aparición a futuro de la enfermedad sin que se haya manifestado sistémica o localmente, y sin lugar a duda esto permitirá que se logre desviar su curso. ^{(8) (9)}

Los biomarcadores en la actualidad son utilizados como medios diagnósticos avanzados para la detección de diversas patologías las cuales tienen evidencia que producen cambios a nivel sistémico en sangre como lo son el sida y cáncer, etc. estos se utilizan de una manera biomolecular teniendo en si la capacidad de detección de ciertas proteínas que pueden formar un vinculo biológico con la patología que se investiga y/o sospecha debido a su alta sensibilidad. ⁽⁸⁾

En la actualidad se utilizan diferentes técnicas para el diagnostico temprano del cáncer de células escamosas; estas técnicas son de fácil uso y aplicación para el odontólogo ya que deben ser realizadas por medio de muestras salivales. Las cuales consisten en citometrias de flujo que se usan como métodos para la cuantificación de analitos. ⁽¹⁾⁽²⁾⁽⁸⁾⁽⁵⁾

Los biomarcadores de la saliva analizados muestran algunas limitaciones para su uso en diagnóstico clínico. Sin embargo, salivales IL-8 e IL6 mostraron normalización, especificidad, comodidad y buena sensibilidad. Frente al proceso inmunitario ,las interleuquinas son el principal medio de comunicación intracelular, estas sirven para iniciar la respuesta inflamatoria y para regular la magnitud de la respuesta inmune, y se inducen cuando los patógenos entran en contacto con los fagocitos; IL6 estimula la síntesis de fibrinógeno ante los diversos estímulos inflamatorios, también estimula la diferenciación de las células B a células productoras de anticuerpos y de otras proteínas como la α 1-antitripsina y la PCR, sin embargo cuando el estimulo para la producción de las citoquinas, se presenta en grandes cantidades esta puede entrar al torrente sanguíneo y junto con otras citoquinas, funcionar como pirógenos endógenos, inducen a un estado febril, contribuyen también a una gama de procesos fisiológicos y fisiopatológicos aumentando la secreción del factor de transcripción AP-2 el cual es un potente regulador del ciclo celular que activa los oncogenes Ras y cerB2, también inactiva el gen supresor de tumores mediante el apoyo a hipermetilación resultando en la supresión de la apoptosis celular y el crecimiento incontrolado. ⁽³⁶⁾

En el desarrollo de patologías cancerosas se ha evidenciado que en el suero y en la saliva hay un aumento en sus niveles lo que llevaría a inferir que, es posible que esta influya de cierta forma en el crecimiento celular, puesto que es promotora de la angiogenesis la invasión y la interrupción de la neoplasia puesto que son citotóxicas inhibiendo la progresión o causando necrosis, el origen exacto de la IL6 en los procesos cancerosos no es claro pero se ha evidenciado que pueden tener origen o en las células tumorales, o por el estroma de los macrófagos allí presentes, sin embargo los niveles de IL6 serían predictores de un mal pronóstico de cáncer oral. ⁽³⁴⁾

Sobre las técnicas de medición en muestras de saliva para la detección de cáncer oral en pacientes con predisposición, se concluye que en general estas técnicas usadas en la última década, arrojan buenos resultados y tienen como característica seguir formulaciones como las de CBA (Cytokine Bead Array) la cual ha sido utilizada en diferentes investigaciones para medir las citoquinas IL-8, IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF. IL-12p70. ⁽¹²⁾

“Los ensayos de CBA proveen un método de captura de un analito soluble o un conjunto de analitos con partículas de tamaño conocido y fluorescencia, haciendo posible la detención de estos analitos a través de la citometría de flujo” ⁽¹²⁾

A diferencia de la prueba de ELISA estas técnicas permiten la medición de varios analitos en una sola muestra, su característica más relevante es la mezcla de diferentes analitos de varios tamaños que hacen de este medio el mejor existente en el momento para el desarrollo de este tipo de investigaciones, igualmente aportan permite obtener los datos desde una cantidad mínima de muestras, la comparación con estudios anteriores, existentes del mismo tipo, y además estas técnicas facilitan la “evaluación más rápida de muestras múltiples en una sola plataforma”. En conclusión se puede decir que estas nuevas tecnologías además de ser innovadoras proporcionan la realización de investigaciones en donde es posible hacer las mediciones de ciertas citoquinas para llegar a los resultados

deseados a través de un grupo de múltiples analitos en muestras pequeñas. (12) (14)
(15) (16)

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kan L, Hyoung L, Chang j. Body Fluid Biomarkers for Early Detection of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *Anticancer Research* 2011; Volumen (31) :1161-1168
2. Cognetty D, Weber R, Lai S. Head and neck cancer. *American Cancer Society*, septiembre 2008.
3. McLeod N, Saeed N, Ali E. Oral cancer: Delays in referral and diagnosis persist. *British Dental Journal* June 11 2005; Volume (199): 11.
4. Buelvas A. cáncer oral: el papel del odontólogo en la detección temprana y control. *Rev Fac Odontol Univ Antioq* 2009.
5. Anna G Z, Geoge K, Petros K, Amanta P, John K, Nokolaos k . Oral squamous cancer early detection and the role of alcohol smoking. *Head and neck oncology*.2011
6. Elena F R, M^a Ángeles C P, Rocío C L, Germán E G, Luis M L. Efectos del consumo de alcohol etílico en la cavidad oral: relación con el cáncer oral. *Oral Medicine and Pathology*. 2003.
7. Abdoul H M, Madhurima D, Debanshu B, Abdolreza S J, Teamur A. Relationship between selected socio-demographic factors and cancer of 56 oral cavity – a case report study. *Libertas academica. Cancer informatics* 2010; volume (9): 163-168.

8. Shen H, Jianghua W, Jiska M, Sonya L, Yongming X, Tianwei Y; Salivary Proteomic and Genomic Biomarkers for Primary Sjögren's Syndrome; American College of Rheumatology. November 2007; Vol. (56): 11.
9. Hu S, Arellano M, Boontheung P; Salivary Proteomics for Oral Cancer Biomarker Discovery; *Clin Cancer Res* 2008;Vol(14):6246-6252.
10. Bigler L, Streckfus C, Dubinsky W; Salivary Biomarkers for the Detection of Malignant Tumors That are Remote from the Oral Cavity; *Clin Lab Med* 29 2009.
11. Hernández M, Alavarado A; Interleucinas e inmunidad innata; *Rev Biomed* 2001; Vol (12) :272-280.
12. ME Arellano-Garcia, S Hu, J Wang, B Henson, H Zhou, D Chia; Multiplexed immunobead-based assay for detection of oral cancer protein biomarkers in saliva; NIH public access; *Oral Dis.* 2008 November 14; Vol (8): 705–712.
13. Mahnaz Saheb Jamee, Mohammad Eslami, Fazele Atarbashi Moghadam, Abdolfattah Sarafnejad ; Salivary concentration of TNF α , IL1 α , IL6, and IL8 in oral squamous cell carcinoma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008 May1; Vol(5):E292-5.
14. Shen Hu, Tianwei Yu, Yongming Xie, Yanan Yang, Yang Li, Xiaofeng Zhou, Et Al. Discovery Of Oral Fluid Biomarkers For Human Oral Cancer By Mass Spectrometry. *Cancer Genomics & Proteomics* 2007; Vol (4): 55-64.
15. Fang Wei, Prabhudas Patel, Wei Liao, et al; Electrochemical Sensor for Multiplex Biomarkers Detection; *Clin Cancer Res* 2009;Vol (15):4446-4452.

16. Winny Tan, Leyla Sabet, Yang Li, Tianwei Yu, Perry R. Klokkevold, David T. Wong , and Chih-Ming Ho; Optical Protein Sensor for Detecting Cancer Markers in Saliva. *Biosens Bioelectron* 2008 October; Vol (15): 24-2.
17. Ocho F, Montoya L; Mortalidad por cáncer en Colombia en el año 2000: cuando aumentar no es mejorar; revista CES medicina enero-julio 2003. volumen (17): No 1
18. López J; Mortalidad en Colombia por cáncer oral en el 2008; revista CES salud pública julio-diciembre 2011; volumen (2): No 2
19. Lacau St Guily et al. Head and neck cancers in France: an analysis of the hospital medical information system (PMSI) database *Head & Neck Oncology* 2010, Vol (2):22
20. Jeffrey N, Myers, MD, PHD. Squamous cell carcinoma of the tongue in young adults: Increasing incidence and factors that predict treatment outcomes. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* Volume (122): Number 1
21. López J; Mortalidad en Colombia por cáncer oral en el 2009; revista CES salud pública, volumen 2 No 2 julio-diciembre 2011.
22. Yang Li, Maie A. R. St. John, Xiaofeng Zhou. Detection Salivary Transcriptome Diagnostics for Oral Cancer. *Clin Cancer Res.* 2004; Vol (10): 8442-8450.

23. Gandini S, Botteri E, Boniol M, Lowenfels M, Maisonneuve M; Tobacco smoking and cancer: A meta-analysis; *Int. J. Cancer*: 2008; Vol (122): 155–164.
24. Marcos M, Pastor I, Gonzalez R; Laso F; Common polymorphisms in interleukin genes (IL4, IL6, IL8 and IL12) are not associated with alcoholic liver disease or alcoholism in Spanish men; Elsevier 2008.
25. Akira K, Isao K, Nobuo T, Takahiko S, Takashi M, Kazuki I, Ryo T, Takehiro S Comparison of Salivary Cytokine Levels in Oral Cancer Patients and Healthy Subjects; *bull Tokyo Dent coll.* 2007; Vol 48(4): 199-203.
26. Beauchemin M, Jordan R; Molecular biology of squamous cell carcinoma of the head and neck; *J Clin Pathol* 2006; Vol (59):445–453.
27. Shen H, Jianghua W, Jiska M, Sonya L, Yongming X, Tianwei Y; Salivary Proteomic and Genomic Biomarkers Primary Sjögren's Syndrome; *American College of Rheumatology* Vol. 56, No. 11, November 2007.
28. Hu S, Arellano M, Boontheung P; Salivary Proteomics for Oral Cancer Biomarker Discovery; *Clin Cancer Res* 2008;14:6246-6252, 2008.
29. Gideon B, Raphael F, Thomas S, Aaron P, Rafael M. Nagler; Salivary Analysis in Oral Cancer Patients 2006 American Cancer Society DOI 10.1002/cncr.22386

30. Maie A. R., Yang Li, Paul D Chih-Ming Ho, Carlo M, Wenyuan Shi, Fengxia Qi, Benjamin Wu, Uttam S, Richard J, Lawrence W, No-Hee Park, Honghu Liu, Elliot A, David T. Interleukin 6 and Interleukin 8 as Potential Biomarkers for Oral Cavity and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma; Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2004;130:929-935