

Revisión sistemática de los efectos del hábito de fumar invertido sobre la mucosa oral

Systematic revision of the effects of the reversed smoking habit on the oral mucosa

Dr. Carlos Martín Ardila Medina ¹; Dr. Raúl Jiménez Gómez ¹¹; Dr. Efraín Álvarez Martínez ¹

Universidad de Antioquia, Colombia.

Unidad Estomatológica Hospital San Vicente de Paul, Colombia

RESUMEN

Fundamento: se ha postulado que el hábito de fumar invertido intensifica la severidad de las enfermedades de la mucosa bucal y expone a las personas a riesgos severos en la salud oral.

Objetivo: revisar la literatura científica acerca de las enfermedades de la mucosa oral asociadas con el hábito de fumar invertido.

Método: se realizó una revisión sistemática de investigaciones observacionales y experimentales publicadas en las bases de datos Medline-Pubmed y SCIELO desde 1960 hasta 2012. Se utilizaron términos en diferentes combinaciones: *nicotinic stomatitis*, *reverse smoking*, *reverse smokers*, *oral cancer*, *oral premalignant lesions* y *tobacco*. Se excluyeron las series de casos, resultados duplicados debido a las combinaciones de los términos de búsqueda, datos no disponibles, cartas al editor y revisiones históricas.

Desarrollo: se detectó en todos los estudios revisados que el hábito de fumar invertido es más frecuente en mujeres que en hombres. Doce investigaciones mostraron asociación entre el hábito de fumar invertido y carcinoma del paladar duro o tumores microinvasivos. Se observó que los fumadores invertidos tienen muchas más probabilidades de presentar parches y áreas rojas en el paladar, además de leucoplasias y carcinomas. El riesgo estimado de presentar carcinoma del paladar duro fue 132 veces mayor en mujeres con el

hábito de fumar invertido. Las tasas de mortalidad ajustadas por edad fueron casi dos veces más altas para los fumadores invertidos en comparación con aquellas personas que no fumaban.

Conclusiones: el hábito de fumar invertido está asociado con el cáncer oral y con otras enfermedades avanzadas de la mucosa bucal. Se deben realizar estudios de intervención para tratar de persuadir a las poblaciones acerca del abandono de los hábitos de tabaquismo.

DeCS: NEOPLASIAS DE LA BOCA; LEUCOPLASIA BUCAL; HÁBITO DE FUMAR; MUCOSA BUCAL/patología; LITERATURA DE REVISIÓN COMO ASUNTO.

ABSTRACT

Background: It is been said that the reversed smoking habit intensifies the seriousness of the diseases of the oral mucosa and put people at serious risks regarding oral health.

Objective: to revise the scientific literature related to the diseases of the oral mucosa associated to the reversed smoking habit.

Method: a systematic revision of observational and experimental investigations published in the Medline-PubMed and SciELO data bases from 1960 to 2012 was made. Terms were used in different combinations: nicotinic stomatitis, reverse smoking, reverse smokers, oral cancer, oral premalignant lesions and tobacco. Series of cases, duplicated results due to combinations of search terms, non-available data, letters to the editor and historical revisions were excluded.

Results: in all the revised studies it was revealed that the reversed smoking habit is more frequent in women than in men. Twelve investigations showed association between the reversed smoking habit and carcinoma of the hard palate or microinvasive tumors. It was observed that inverted smokers are at more risk of presenting blotches and red areas in the palate, as well as leukoplakias and carcinomas. The estimated risk of presenting carcinoma of the hard palate was 132 times higher in women that have the reverse smoking habit. Mortality rates set by age were almost twice higher for reverse smokers compared to non-smokers.

Conclusions: reversed smoking habit is associated to oral cancer and to other advanced diseases of the oral mucosa. Intervention studies should be conducted in order to try to persuade populations to quit smoking.

DeCS: MOUTH NEOPLASMS; LEUKOPLAKIA, ORAL; SMOKING; MOUTH MUCOSA/pathology;
REVIEW LITERATURE AS TOPIC.

INTRODUCCIÓN

El fumar invertido (FI) también conocido como tabaquismo invertido, es un hábito poco usual en el cual el fumador coloca el extremo encendido del cigarrillo o tabaco dentro de la boca; el cierre labial le permite al fumador inhalar levemente el humo del cigarrillo. Los labios conservan el tabaco húmedo incrementando de esta manera el tiempo de consumo el cual puede abarcar desde dos hasta 18 minutos. La temperatura interna del cigarrillo puede alcanzar 760° C, y el aire intraoral puede alcanzar temperaturas de hasta 120° C.¹ Este hábito se practica en varias partes del mundo incluyendo Holanda, Suroeste Asiático, India, Sri Lanka, Jamaica, Panamá, Venezuela, Colombia y varias islas del Caribe; ocasionalmente algunos inmigrantes continúan con el hábito de FI. En ciertos países como la India y Colombia existen regiones bien definidas donde la presencia del hábito de FI se trasmite a través de generaciones.^{2,3} Con alguna frecuencia las poblaciones que lo practican están ubicadas en zonas tropicales o subtropicales, zonas montañosas lluviosas o con abundante rocío en las mañanas por lo que invierten el cigarrillo o tabaco para evitar que se apague e ir consumiéndolo lentamente.

La prevalencia real del hábito de FI no está claramente documentada; sin embargo se han publicado resultados variables a partir de estudios comunitarios. En el distrito de Srikakulam en Andra Pradesh, al sur de la India, se encontró una prevalencia del 43.8 %.⁴ Por otra parte, en el departamento de Sucre en Colombia, el 15 % de su población practica este hábito.³

En pacientes con el hábito de FI el aspecto clínico de la mucosa bucal varía cuando se compara con el de fumadores convencionales.³ Previamente, estos cambios fueron llamados estomatitis nicotínica, nombre dado a los cambios en el paladar duro en fumadores de cigarro. Fueron descritos como pequeños puntos rojos con fisuras y formaciones papilares encontrados en áreas del paladar expuestas al humo del tabaco, y no observados en aquellas zonas cubiertas con sobredentaduras.⁵ Adicionalmente, Mehta, et al,⁴ encontraron que fumar invertido produce una melanosis en el paladar, y Gupta, et al,⁶ observaron que las zonas más afectadas de la mucosa bucal incluían el paladar y la lengua. En aquellos países donde se practica el hábito de FI, se ha observado un amplio rango de cambios tisulares bucales que abarcan enfermedades benignas y malignas de la mucosa.^{2,3,7}

El cáncer bucal constituye el quinto más común en el mundo, y el tercero más frecuente en países en vía de desarrollo.⁸ Muchos carcinomas orales son precedidos por lesiones cancerizables clínicamente evidentes. Estas lesiones muestran grados variables de displasia epitelial, desde leves hasta avanzadas. La identificación de las lesiones orales cancerizables y la intervención de ellas, puede constituir una de las claves para reducir la morbilidad, mortalidad y costo de los tratamientos asociados con carcinoma oral.⁹

Se reconoce que la causa de las lesiones cancerizables es multifactorial, donde el tabaco y el alcohol son factores de riesgo importante en la transición desde la premalignidad hacia la malignidad. Igualmente, el fumar invertido se ha asociado con cáncer oral y lesiones cancerizables.²⁻⁵ También se ha propuesto que este hábito inusual intensifica el efecto carcinogénico del calor y el humo, resultando un riesgo elevado para desarrollar cáncer.¹

Además, se ha postulado que el hábito de FI intensifica la gravedad de las lesiones de la mucosa bucal y expone a las personas a un riesgo severo en su salud bucal. Por esta razón, el objetivo de este artículo es evaluar los efectos del hábito de FI sobre la salud de la mucosa bucal con base en los resultados de publicaciones científicas.

MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática que incluyó una búsqueda en todos los idiomas de investigaciones observacionales y experimentales publicadas entre 1960 y 2012, en las bases de datos Medline-Pubmed y SCIELO, utilizando los siguientes términos en diferentes combinaciones: *nicotinic stomatitis*, *reverse smoking*, *reverse smokers*, *oral cancer*, *oral premalignant lesions*, y *tobacco*. Se emplearon estrategias adicionales con el fin de encontrar artículos relevantes, usando la herramienta artículos relacionados en la base de datos Medline-Pubmed, a partir de las publicaciones inicialmente encontradas con los términos de busca utilizados.

Se incluyeron solamente aquellos artículos que involucraron estudios realizados en seres humanos con el hábito de FI. Se excluyeron las series de casos, resultados duplicados debido a las combinaciones de los términos de búsqueda, datos no disponibles, cartas al editor y revisiones históricas.

De esta manera, se revisaron los textos completos de las publicaciones seleccionadas.

DESARROLLO

La búsqueda inicial de esta revisión sistemática arrojó 102 publicaciones de las cuales se excluyeron 78 debido a que no cumplieron los criterios establecidos para su revisión. De esta forma, 24 artículos potenciales fueron seleccionados para la evaluación del texto completo; sin embargo seis de ellos no cumplieron algunos criterios de inclusión restando solo 18 publicaciones relevantes para esta revisión.

La información más importante relacionada con los estudios incluidos en esta revisión sistemática. La mayoría de ellos fueron realizados antes de 1996, con 14 estudios llevados a cabo en la India y dos en Colombia.³ Otras dos investigaciones se realizaron en Filipinas² y algunas islas del Caribe.¹⁰ Los tamaños de muestra incluyeron desde 22 hasta un poco más de diez mil personas. Las edades de los participantes variaron entre los 10 y los 90 años. La permanencia del hábito de FI se documentó en cuatro estudios con un rango de duración entre los cinco y 53 años.¹⁰⁻¹² Todos los estudios analizados concluyeron que el hábito de FI fue más frecuente en mujeres que en hombres.

Gran parte de las investigaciones revisadas encontraron una asociación entre el hábito de FI y carcinoma del paladar duro o tumores microinvasivos. Igualmente, se observó gran correlación con hiperqueratosis, leucoplasias del paladar y cambios atípicos en el epitelio.¹⁰⁻¹²

En la revisión un estudio demostró que los fumadores invertidos presentaron cinco veces más probabilidades de tener parches palatinos, áreas rojas en el paladar, leucoplasias y carcinomas. Otros autores también mostraron diferentes tipos de lesiones de la mucosa oral en el paladar de fumadores invertidos.¹³⁻¹⁵ Por otra parte, Reddy¹⁶ observó también que el riesgo estimado de desarrollar carcinoma del paladar duro fue 132 veces mayor en las mujeres que fumaron de modo invertido. Finalmente, para hombres y mujeres, las tasas de mortalidad ajustadas por edad fueron casi dos veces mayores para FI con relación a los no fumadores (riesgos relativos 1:95 y 1:91, respectivamente).¹⁷

Se han observado gran cantidad de cambios en los tejidos bucales de las personas de aquellos países donde se practica el hábito de FI,^{2,3,18,19} donde se incluyen las enfermedades de la mucosa oral de tipo benigno y maligno.²⁰⁻²³ Este hábito se asocia también con cáncer bucal¹¹⁻¹⁴ y lesiones cancerizables.^{11-13,15}

En la presente revisión sistemática llama la atención que debido a la falta de categorización de las lesiones ocasionadas por el hábito de fumar invertido, en ninguna de las investigaciones de los diversos grupos culturales estudiados se utilizó una clasificación clínica o histopatológica que permitiera categorizar uniformemente las lesiones encontradas.

Frecuentemente, los cambios de la mucosa palatina se describieron como estomatitis nicotínica.^{5,12,23} Los cambios tisulares observados se agruparon en leves, moderados y avanzados de acuerdo al grado y extensión de la transformación anatómica, tales como la presencia de zonas blanquecinas elevadas y la existencia de pápulas con o sin engrosamiento de la superficie epitelial. Reddy, et al,¹² observaron cambios atípicos leves y avanzados en el epitelio, ortoqueratosis e hiperqueratosis, además la mucosa del paladar duro presentó elevaciones con umbilicaciones centrales con o sin pigmentaciones. Similarmente, Álvarez, et al,³ encontraron que los Colombianos de la región de Sucre presentaron cambios equivalentes a los observados en los individuos de la India, clasificando estas lesiones como leves, moderadas y avanzadas dependiendo de su variabilidad, extensión y topografía. De esta forma, algunos investigadores^{3,17,18} recomiendan que los cambios de la mucosa palatina asociados al hábito de FI se clasifiquen separadamente de la estomatitis nicotínica. Los autores encontraron que el paladar sufre diversos cambios asociados al hábito que no son particularmente consistentes con la descripción tradicional de leucoplasia, eritroplasia y leucoqueratosis nicotínica del paladar.

Un hallazgo interesante de esta revisión es que en todos los estudios, excepto los realizados en Colombia,^{3,19} se documentan solamente lesiones³ en el paladar asociadas al hábito de FI. Álvarez, et al,³ describieron también cambios en la lengua que aparentemente iniciaron con palidez de la mucosa lingual y que avanzaron hacia lesiones blanquecinas y depapiladas para luego convertirse en placas blancas, y finalmente en maculas rojas y ulceradas. Igualmente, González Quintero¹⁹ encontró que el 32 % de las mujeres desarrollaron cáncer en la lengua. Otro dato importante es el anotado por Herbert, et al,²⁴ quienes encontraron que los fumadores invertidos tuvieron cinco veces más probabilidades de presentar lesiones orales benignas o malignas.

Se ha descrito el papel causal que ejerce el hábito de FI sobre el carcinoma en el paladar.^{15,18} Gupta, et al,¹⁸ observaron que mientras la leucoqueratosis nicotínica del paladar no es considerada una lesión cancerizable, en su investigación seis casos con cambios en la mucosa palatina tuvieron una transformación maligna. Igualmente, Álvarez, et al,³ y González¹⁹ encontraron en Colombia un carcinoma in situ de la mucosa del labio superior, tres carcinomas escamo celulares microinvasivos (dos en el paladar y uno en el dorso de la lengua), dos carcinomas escamo celulares basiloideos del reborde alveolar inferior, y carcinomas en la lengua, piso de la boca y reborde alveolar.

Un hallazgo preocupante en la revisión esta relacionado con las tasas de mortalidad observadas en una población estudiada, las cuales al ajustarse por edad fueron dos veces

superiores para los fumadores invertidos comparadas con aquellas personas que no presentaron hábito de tabaquismo en ninguna forma.⁷

Algunos investigadores han evaluado el efecto de la temperatura del cigarrillo en las personas con el hábito de FI. Quigley, et al,¹ observaron que la temperatura máxima del cigarrillo en fumadores invertidos puede alcanzar los 760° C, situación que puede ser más compleja, si se tiene en cuenta que con este hábito se puede mantener encendido el cigarrillo hasta 18 minutos, ocasionando que las temperaturas en el paladar se aumenten apreciablemente produciendo también una deshidratación de los tejidos. Igualmente, algunos investigadores han encontrado que las temperaturas alcanzadas por el tabaco encendido pueden ser tan altas que pueden generar efectos citotóxicos y mutagénicos.²⁵⁻²⁸

En la investigación se observó que las mujeres son más afectadas con lesiones cancerizables y malignas que los hombres debido a que tradicionalmente las mujeres presentan en mayor proporción el hábito de FI.^{11,15,19,20} Consistente con este hallazgo, Reddy¹⁶ demostró que el riesgo estimado de desarrollar carcinoma en el paladar duro es 132 veces mayor en mujeres con el hábito de FI que en otras mujeres.

La duración del hábito de FI también se ha asociado con el desarrollo de lesiones de la mucosa bucal.^{12,13} Reddy, et al,¹² encontraron que 28 de 30 hombres y 65 de 83 mujeres presentaron el hábito de fumar invertido por más de cinco años, algunos de los cuales empezaron a fumar desde la niñez. De la misma manera, Reddy, et al,¹³ confirmaron que fumar invertido por más de cuatro a cinco décadas indujo a la mucosa bucal a lesiones cancerizables.

El examen histológico de los tejidos continúa siendo el estándar de oro para el diagnóstico e identificación de lesiones orales malignas. Sin embargo, la identificación de lesiones cancerizables de alto riesgo y la intervención de estados premalignos puede constituir una de las claves para reducir la morbilidad, mortalidad y costos de los tratamientos asociados al cáncer bucal.^{9,29,30} De esta forma, algunos estudios han mostrado que la proteína p53, además de la p21 y MDM2 están implicadas en la carcinogénesis oral y su alteración ocurre tempranamente en la transformación neoplástica frecuentemente precedida por cambios histológicos identificables, sin embargo en el paladar del fumador invertido se observa una alta mutación del gen de supresión tumoral p53.³¹⁻³⁴ Esto sugiere que algunas proteínas pueden ser un biomarcador útil de la transformación maligna en lesiones precancerosas orales³⁵⁻³⁷ y puede servir de utilidad en los programas de prevención del cáncer.^{38,39}

CONCLUSIONES

El hábito de fumar invertido es de comportamiento endémico, frecuente en poblaciones con recursos económicos limitados y con modesto conocimiento del tabaco como factor de riesgo para diversos tipos de cáncer. Sobre la base de esta conclusión se recomienda implementar políticas de salud pública que permitan además de persuadir a la población acerca del abandono del hábito de fumar, informar sobre los riesgos no solo en la salud bucal sino en la salud general de las personas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Quigley LF, Cobb CM, Hunt EE. Measurement of oral and burning zone temperatures during conventional and reverse cigarette smoking. *Arch Oral Biol.* 1965;10(1):35-44.
2. Ortiz GM, Pierce AM, Wilson DF. Palatal changes associated with reverse smoking in Filipino women. *Oral Dis.* 1996;2(3):232-7.
3. Álvarez Gómez GJ, Álvarez Martínez E, Jiménez Gómez R, Mosquera Silva Y, Gaviria Núñez AM, Garcés Agudelo A, et al. Reverse smokers's and changes in oral mucosa. Department of Sucre, Colombia. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008;13(1):E1-8.
4. Mehta FS, Jainawalla PN, Daftary DK, Gupta PC, Pindborg JJ. Reverse smoking in Andhra Pradesh, India: variability of clinical and histologic appearances of palatal changes. *Int J Oral Surg.* 1977;6(2):75-83.
5. Ramulu C, Raju MV, Venkatarathnam G, Reddy CR. Nicotine stomatitis and its relation to carcinoma of the hard palate in reverse smokers of chuttas. *J Dent Res.* 1973;52(4):711-8.
6. Gupta PC, Mehta FS, Pindborg JJ. Mortality among reverse chutta smokers in south India. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984;289(6449):865-6.
7. Vargas-Ferreira F, Nedel F, Etges A, Gomes AP, Furuse C, Tarquinio SB. Etiologic factors associated with oral squamous cell carcinoma in non-smokers and non-alcoholic drinkers: a brief approach. *Braz Dent J.* 2012;23(5):586-90.
8. Abrahao AC, Bonelli BV, Nunes FD, Dias EP, Cabral MG. Immunohistochemical expression of p53, p16 and hTERT in oral squamous cell carcinoma and potentially malignant disorders. *Braz Oral Res.* 2011;25(1):34-41.
9. Humayun S, Prasad VR. Expression of p53 protein and ki-67 antigen in oral premalignant lesions and oral squamous cell carcinomas: An immunohistochemical study. *Natl J Maxillofac Surg.* 2011;2(1):38-46.

10. Quigley LF, Shklar G, Cobb CM. Reverse cigarette smoking in Caribbeans: clinical, histologic, and cytologic observations. *J Am Dent Assoc.* 1966;72(4):867-73.
11. Mehta FS, Pindborg JJ, Gupta PC, Daftary DK. Epidemiologic and histologic study of oral cancer and leukoplakia among 50,915 villagers in India. *Cancer.* 1969;24(4):832-49.
12. Reddy CR, Kameswari VR, Ramulu C, Reddy PG. Histopathological study of stomatitis nicotina. *Br J Cancer.* 1971;25(3):403-10.
13. Reddy CR, Raju MV, Ramulu C, Reddy PG. Changes in the ducts of the glands of the hard palate in reverse smokers. *Cancer.* 1972;30(1):231-8.
14. Mehta FS, Sahiar BE, Daftary DK, Gupta PC, Pindborg JJ. A correlative histocytological study of carcinoma and epithelial atypia of the palate among Indian reverse smokers. *Br J Cancer.* 1972;26(3):230-3.
15. Reddy CR, Kameswari VR, Raju MV, Ramulu C. Microinvasive carcinoma of the hard palate. *Br J Cancer.* 1974;29(2):179-80.
16. Reddy CR. Carcinoma of hard palate in India in relation to reverse smoking of chuttas. *J Natl Cancer Inst.* 1974;53(3):615-9.
17. Pindborg JJ, Daftary DK, Mehta FS. A follow-up study of sixty-one oral dysplastic precancerous lesions in Indian villagers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1977;43(3):383-90.
18. Gupta PC, Mehta FS, Daftary DK, Pindborg JJ, Bhonsle RB, Jalnawalla PN, et al. Incidence rates of oral cancer and natural history of oral precancerous lesions in a 10-year follow-up study of Indian villagers. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1980;8(6):283-333.
19. González Quintero JQ. Registry of squamous cell carcinoma in the regions of Cordoba and Sucre. *Rev Fed Odontol Colomb.* 1985;34(153):39-42.
20. Gavarasana S, Susarla MD. Palatal mucosal changes among reverse smokers in an Indian village. *Jpn J Cancer Res.* 1989;80(3):209-11.
21. Hedin C, Pindborg JJ, Daftary DK, Mehta FS. Melanin depigmentation of the palatal mucosa in reverse smokers: a preliminary study. *J Oral Pathol Med.* 1992;21(10):440-4.
22. van der Eb MM, Leyten EM, Gavarasana S, Vandenbroucke JP, Kahn PM, Cleton FJ. Reverse smoking as a risk factor for palatal cancer: a cross-sectional study in rural Andhra Pradesh, India. *Int J Cancer.* 1993;54(5):754-8.
23. Santana Garay JC. Atlas de patología del complejo bucal. La Habana: Científico Técnica; 1985.
24. Hebert JR, Gupta PC, Bhonsle RB, Mehta H, Zheng W, Sanderson M, et al. Dietary exposures and oral precancerous lesions in Srikakulam District, Andhra Pradesh, India. *Public Health Nutr.* 2002;5(2):303-12.

25. Rickert WS, Trivedi AH, Momin RA, Wagstaff WG, Lauterbach JH. Mutagenic, cytotoxic, and genotoxic properties of tobacco smoke produced by cigarillos available on the Canadian market. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2011;61(2):199-209.
26. Yauk CL, Williams A, Buick JK, Chen G, Maertens RM, Halappanavar S, et al. Genetic toxicology and toxicogenomic analysis of three cigarette smoke condensates in vitro reveals few differences among full-flavor, blonde, and light products. *Environ Mol Mutagen.* 2012;53(4):281-96.
27. Guo X, Verkler TL, Chen Y, Richter PA, Polzin GM, Moore MM, et al. Mutagenicity of 11 cigarette smoke condensates in two versions of the mouse lymphoma assay. *Mutagenesis.* 2011;26(2):273-81.
28. Combes R, Scott K, Dillon D, Meredith C, McAdam K, Proctor C. The effect of a novel tobacco process on the in vitro cytotoxicity and genotoxicity of cigarette smoke particulate matter. *Toxicol In Vitro.* 2012;26(6):1022-9.
29. Kakde S, Bhopal RS, Jones CM. A systematic review on the social context of smokeless tobacco use in the South Asian population: implications for public health. *Public Health.* 2012;126(8):635-45.
30. Li E, Trovato JA. New developments in management of oral mucositis in patients with head and neck cancer or receiving targeted anticancer therapies. *Am J Health Syst Pharm.* 2012;69(12):1031-7.
31. Hillbertz NS, Hirsch JM, Jalouli J, Jalouli MM, Sand L. Viral and molecular aspects of oral cancer. *Anticancer Res.* 2012;32(10):4201-12.
32. Terada T. Papillary squamous cell carcinoma of the mandibular gingiva. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012;5(7):707-9.
33. de Oliveira Semenzati G, de Souza Salgado B, Rocha NS, Michelin Matheus SM, de Carvalho LR, Garcia Martins RH. Histological and immunohistochemical study of the expression of p53 and ki-67 proteins in the mucosa of the tongue, pharynx and larynx of rats exposed to cigarette smoke. *Inhal Toxicol.* 2012;24(11):723-31.
34. Visioli F, Lauxen IS, Sant'ana Filho M, Rados PV. Expression of the cell cycle regulation proteins p53 and p21WAF1 in different types of non-dysplastic leukoplakias. *J Appl Oral Sci.* 2012;20(3):369-75.
35. Bascones-Martínez A, López-Durán M, Cano-Sánchez J, Sánchez-Verde L, Díez-Rodríguez A, Aguirre-Echebarría P, et al. Differences in the expression of five senescence markers in oral cancer, oral leukoplakia and control samples in humans. *Oncol Lett.* 2012;3(6):1319-25.

36. Nasser W, Flechtenmacher C, Holzinger D, Hofele C, Bosch FX. Aberrant expression of p53, p16INK4a and Ki-67 as basic biomarker for malignant progression of oral leukoplakias. *J Oral Pathol Med*. 2011;40(8):629-35.
37. Khan Z, Tiwari RP, Mulherkar R, Sah NK, Prasad GB, Shrivastava BR, et al. Detection of survivin and p53 in human oral cancer: correlation with clinicopathologic findings. *Head Neck*. 2009;31(8):1039-48.
38. Health Quality Ontario. Population-based smoking cessation strategies: a summary of a select group of evidence-based reviews. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2010;10(1):1-44.
39. Antal M, Forster A, Zalai Z, Barabas K, Spangler J, Braunitzer G, et al. A video feedback-based tobacco cessation counselling course for undergraduates-preliminary results. *Eur J Dent Educ*. 2013;17(1):e166-72.

Recibido: 20 de enero de 2013

Aprobado: 4 de abril de 2013

Dr. Carlos Martín Ardila Medina. Ph.D en Epidemiología. Profesor Titular. Universidad de Antioquia, Colombia. Email: martinardila@gmail.com