



PIEL

FORMACION CONTINUADA EN DERMATOLOGIA

www.elsevier.es/piel



La piel en el contexto de la medicina y sus especialidades

Xenobióticos: implicación en enfermedad oral y sistémica

Xenobiotics: Oral and systemic pathological implications



Eduardo Chimenos-Küstner*, **Mayra Schemel-Suárez** y **Cristian Robledo-Ramos**

Departamento de Odontostomatología, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

Características particulares del medio oral

La boca es un órgano polifacético, que interactúa entre el medio interno y el medio ambiente de diversas formas (*expresión*: anímica, mímica, fonética, bostezo, contacto sexual; *alimentación*: prensión, masticación, degustación, deglución, digestión, regurgitación, vómito; *respiración*: inhalación, exhalación, estornudo, expectoración; *absorción y excreción de sustancias*: saliva, líquido crevicular). Destacan 2 aspectos: su recubrimiento mucoso, relacionado con glándulas exocrinas (salivales) y los dientes, únicos elementos del esqueleto que contactan con el exterior en vida del individuo. Como órgano intermediario, el trasiego constante de elementos sólidos, líquidos y gaseosos a través de la boca la somete a un desgaste continuado, que afecta a dientes y mucosa. Los desafíos reiterados a los que se ve sometida, tanto desde el medio externo como del interno, pueden traducirse en alteraciones fácilmente explorables, reflejando estados de normalidad o anormalidad, locales o sistémicos. Por ejemplo, la secreción salival deficiente repercute sobre tejidos duros y blandos, a la vez que refleja restricción de otras secreciones mucosas exocrinas (intestinal, lagrimal, respiratoria, vaginal). La semiología vinculada con la sequedad bucal se resume en la [tabla 1¹⁻³](#).

La expresión clínica de la boca seca depende de su intensidad y de la causa. Cuando existe una base orgánica irreversible (destrucción de parénquima por radioterapia o enfermedad inmunitaria), el pronóstico es peor y el tratamiento debe enfocarse de manera diferente de las situaciones

en las que queda reserva glandular o si el problema es temporal. Sin embargo, la causa más frecuente de hiposialia cabe atribuirle a ingesta insuficiente de líquidos, dieta pobre en vegetales (frutas y hortalizas), hábitos tóxicos (tabaco, marihuana, cocaína, heroína, etc.) y a fármacos xerostomizantes, que actúan por sí solos o bien potenciándose unos a otros^{4,5}. La boca seca favorece la rotura del lábil equilibrio del ecosistema oral, produciéndose una disbiosis. Esta permite que las bacterias que promueven enfermedad se manifiesten y propicien enfermedades, como caries, gingivitis y periodontitis, que repercuten en la salud general^{6,7}.

En el proceso coevolutivo del microbioma humano han participado bacterias, pero la microbiota también la componen protozoos, levaduras y virus. Todos ellos han ido incorporando sus genes y forman parte de nichos ecológicos (piel, boca, sistema digestivo, sistema respiratorio, aparato genital), en una relación de equilibrio. Avances del último siglo, como la antibioterapia, probablemente hayan propiciado un cambio esencial del microbioma, sin dar tiempo a una adaptación evolutiva. Eso explicaría la mayor prevalencia de determinadas formas patológicas⁸. En esta línea, debe prestarse especial atención a los virus, capaces de actuar sobre el genoma de forma muy patente^{9,10}. Son nanopartículas, que actúan como parásitos intracelulares. Parasitan cualquier célula, incluidas bacterias (bacteriófagos), y transmiten su información genética por distintos mecanismos. La mutación genética de las células infectadas provoca alteraciones, que tal vez hayan contribuido en el proceso evolutivo⁸. Algunas enfermedades de base inmunitaria se relacionan con disbiosis, donde partículas víricas modifican la expresión de

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: echimenos@ub.edu (E. Chimenos-Küstner).

<https://doi.org/10.1016/j.piel.2018.02.015>

0213-9251/© 2018 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Tabla 1 – Principales signos y síntomas relacionados con la boca seca

Xerostomía (subjettiva y objetivable)
Saliva viscosa y pegajosa
Disgeusia
Dificultad para hablar y masticar
Caries dental, erosiones dentarias cervicales
Gingivitis y periodontitis
Halitosis (de diversos tipos)
Alteraciones olfatorias
Reflujo gastroesofágico
Síndrome de boca ardiente
Lengua y labios fisurados
Candidiasis persistentes o recidivantes (orales y de otras mucosas)
Úlceras orales
Mala adaptación a las prótesis

proteínas, derivando en procesos reactivos crónicos (lique-noides, penfigoides, ulcerativos) o manifestaciones tipo colagenosis, celiaquía, colitis ulcerosa o cáncer^{11,12}. La acción de los virus sobre el material genético (ARN y ADN) puede modificar la expresión de protooncogenes y oncogenes, facilitando el desarrollo de enfermedad precancerosa y cáncer (por sí solos o en conjunción con otros cofactores, sobre todo de orden alimentario y toxicológico), con asiento en la mucosa oral o en otras localizaciones¹³⁻¹⁵.

Xenobióticos (nanopartículas, disruptores endocrinos)

Los xenobióticos son compuestos químicos que no forman parte de la composición de los organismos vivos. La mayoría procede de la industria y a menudo son contaminantes ubicuos, que se difunden por aire, agua o tierra, pudiendo ejercer diversos efectos nocivos sobre los seres vivos. Ello se debe a que pueden distribuirse por los fluidos corporales de organismos vivos, acumulándose en algunos casos en el tejido adiposo (lipofilia). Su acción sobre el organismo puede manifestarse en diversas áreas del mismo, destacando los tegumentos (piel y mucosas). La accesibilidad de la mucosa oral a la exploración, a la vez que su mayor labilidad en comparación con otros tegumentos (como la piel), hace que sea un territorio ideal para detectar precozmente manifestaciones patológicas.

La forma en que actúan los xenobióticos en el organismo se relaciona con el tamaño de su molécula y con las características bioquímicas de la misma. Las sustancias nanométricas están siendo objetivos principales de estudios actuales relacionados con toxicidad. La nanociencia estudia fenómenos y manipulación de materiales a escala atómica, molecular y macromolecular; la nanotecnología se ocupa del diseño, la producción y la aplicación de esta nanociencia para crear estructuras concretas a escala nanométrica (de 1 a 100 nm). La gran inversión económica en esta nueva ciencia se debe a las propiedades físico-químicas particulares de la nanomateria, que le permite interactuar de forma distinta de las macromoléculas con los organismos en los que se introduce^{16,17}. Actualmente, se implementan nuevos sistemas de administración de fármacos, mediante la modificación estructural

nanométrica de sus componentes, para mejorar su farmacocinética y perfiles de biodistribución^{18,19}. Ello se basa en que las nanopartículas pueden cruzar membranas y barreras mediante el proceso de transcitos²⁰. El uso potencial de partículas tipo virus en nanomedicina se está enfocando hacia la detección, prevención (vacunas), diagnóstico y mejora de tratamiento de enfermedades como el cáncer o la enfermedad cardiovascular⁸. Como cualquier otra sustancia exógena, las nanopartículas interactúan con el organismo y algunos estudios parecen demostrar que sus propiedades están estrechamente relacionadas con efectos perjudiciales. Existen nanopartículas de origen natural, como los virus, y otras creadas por los humanos, ya sea de forma involuntaria en procesos industriales o generadas deliberadamente. Se clasifican en función del número de dimensiones que tiene su estructura, siendo las más representativas y estudiadas: los fullerenos, los nanotubos de carbono, las nanofibras y las nanoespumas de carbono^{17,21}.

El principal mecanismo de acción por el cual se consideran las nanopartículas xenobióticos peligrosos es el estrés oxidativo, que aumenta las especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno, que actúan como radicales libres y son responsables de numerosos procesos inflamatorios crónicos. Las células humanas tienen mecanismos para neutralizar los radicales libres mediante enzimas, pero estos pueden ser insuficientes ante concentraciones intracelulares desproporcionadas²⁰. Sin embargo, el estrés oxidativo no es el único mecanismo de acción capaz de alterar la homeostasia. Las nanopartículas tienen efectos directos sobre el ADN celular, alteran procesos de división celular y modifican la expresión génica de proteínas y enzimas, muchas veces implicadas en la formación de hormonas sexuales^{22,23}. Las funciones del sistema endocrino pueden alterarse, dada la capacidad de nanopartículas para unirse a receptores hormonales, afectando a ambos sexos y provocando alteración significativa de las hormonas sexuales. La amplia interacción con el sistema reproductivo y su capacidad genotóxica puede provocar retraso del crecimiento, malformación o muerte de descendientes de personas expuestas. Varios estudios *in vitro* han demostrado la genotoxicidad de algunas nanopartículas^{21,24,25}.

El cerebro es particularmente vulnerable al estrés oxidativo debido a su alta demanda energética, bajos niveles de enzimas antioxidantes y altas concentraciones celulares de proteínas y lípidos. Las nanopartículas tienen la capacidad de traspasar la barrera hematoencefálica, pudiendo causar efectos tóxicos sobre el sistema nervioso central²⁵.

Algunos estudios relacionan la toxicidad de nanopartículas con alteraciones funcionales de las glándulas tiroidea, pituitaria y suprarrenales, y la alteración en la producción de insulina, aunque la información es limitada y a veces contradictoria²⁴.

En las últimas décadas, se han ido incorporando unas 150.000 nuevas moléculas, en ámbitos como los de la química industrial, la industria farmacéutica, la industria agroalimentaria, la cosmética, etc. Por ser ubicuos y dada su similitud molecular con las hormonas, muchos de estos productos actúan como disruptores o perturbadores endocrinos, interfiriendo con las hormonas fisiológicas. Se acumulan en los organismos y en la naturaleza, por no ser biodegradables.

Tabla 2 – Disruptores endocrinos e industrias relacionadas con los mismos

Ubicuos	Dioxinas, ftalatos, bisfenol-A, alquilfenoles
Industria farmacéutica	Dietilestilbestrol, talidomida, resorcinol, carbamatos
Cosméticos	Almizcles, parabenos, filtros solares, triclosán
Plásticos	Dioxinas, ftalatos
Detergentes	Alquilfenoles
Disolventes	Benceno, tolueno, percloroetileno
Aislantes eléctricos	Parafinas cloradas, PCB o bifenilos policlorados (<i>PolyChlorinated Biphenyls</i>)
Metales y metaloides	Pb, Cd, Hg, Ni, As
Biocidas, pesticidas y plaguicidas	DDT, organoclorados, organofosforados, tributilestaño-TBT
Industria del papel	Estireno, dibenzofuranos policlorados-PBB, PCB
Residuos secundarios de procesos industriales	Dibenzofuranos policlorados-PBB, PCB

Tabla 3 – Efectos adversos de los disruptores endocrinos detectados en los humanos (se pueden manifestar de forma alternativa, simultánea, acumulativa o por efecto cóctel)

En sistema endocrino (tiroides, páncreas, suprarrenales)
En sistema reproductor (efecto reprotóxico)
Propiciando ciertos cánceres (mutagénicos, cancerígenos)
Provocando neurotoxicidad (SNC)
Alteraciones cardiovasculares y respiratorias
Provocando o favoreciendo el síndrome metabólico

Provocan múltiples disfunciones y enfermedades, muchas irreversibles, afectando a humanos, animales y plantas, que compartimos mecanismos endocrinos similares. Se han identificado y catalogado más de 1.500 sustancias capaces de alterar el sistema endocrino, que se pueden encontrar en productos de uso común (tabla 2)³.

Se patentan unos 1.000 compuestos nuevos cada año, de los que solo el 1% pasan controles rigurosos de riesgo sanitario. Multitud de sustancias químicas que hace 100 años no existían, se incorporan a células de humanos (embriones, niños, adultos, ancianos), animales y plantas de todo el planeta, al difundirse por aire, agua, hielos, tierra, así como fluidos corporales (sangre, linfa, saliva, leche, orina, heces, semen. .) y savia. Muchas de esas sustancias son liposolubles total o parcialmente, por lo que tienden a acumularse en los organismos. Además, la interacción de 2 o más xenobióticos, cuando persisten en un mismo organismo, pueden actuar sincrónicamente, desencadenando un efecto cóctel. Este puede potenciar la acción de cada producto por separado o provocar nuevas reacciones (tabla 3)²⁶.

Entre los distintos mecanismos de acción por los que los disruptores endocrinos pueden alterar el equilibrio hormonal se encuentran la mimetización o el antagonismo de la acción hormonal (DDT y PCB), la alteración de la síntesis, transporte, metabolismo o excreción de hormonas o la modulación de los niveles de recepción hormonal (bisfenol A). Las hormonas actúan sobre sus receptores a dosis muy bajas (del orden de picogramos), mientras que las dosis administradas de productos con acción disruptora hormonal pueden alcanzar dosis de microgramos, miligramos e incluso gramos. Por tanto, el factor dosis/efecto debe considerarse. Por otra parte, en ocasiones tales disruptores son nanopartículas, lo que dificulta aún más controlar su modo de acción y anticipar cuáles pueden ser sus efectos²⁴. Con base en lo comentado, se presentan algunos ejemplos de situaciones patológicas en

medicina bucal, en cuya patogenia cabe tener en cuenta la acción de xenobióticos.

Manifestaciones orales de alteraciones sistémicas

La rotura del equilibrio que mantienen los seres vivos con el medio ambiente puede originar situaciones que entendemos patológicas. En ocasiones pueden asociarse a procesos traumáticos, infecciosos (disbiosis) o a la combinación de varios agentes. Por otra parte, todos los seres vivos (en particular los humanos) estamos expuestos a un número creciente de sustancias químicas, muchas de las cuales son tóxicas en alguna medida. Proceden de una amplia variedad de fuentes: contaminación atmosférica, materiales de construcción, mobiliario, textil, productos de higiene, industria agroalimentaria, industria químico-farmacéutica, entre otras. La toxicidad del entorno se ha convertido en un tema de gran preocupación para la sociedad. En la cavidad oral asientan con frecuencia lesiones atribuibles a la acción de productos para la higiene bucal, materiales de restauración dental, fármacos u otros factores desencadenantes, que actúan de forma independiente o sumatoria (efecto cóctel). La interacción con el entorno obedece a reacciones bioquímicas que se producen a nivel atómico (o subatómico) y molecular, cuyas repercusiones se detectan a escala celular o tisular (orgánica). Algunas moléculas o iones tóxicos (exógenos o endógenos) penetran en el sistema y pueden perturbar de forma reversible o irreversible algunos de los procesos bioquímicos naturales, provocando lesiones y muerte celular. Los determinantes genéticos y epigenéticos (ambientales) de la respuesta frente a esos tóxicos hacen que cada persona responda de una manera distinta²⁷. Así, tegumentos como piel y mucosas responden a factores diversos (locales o sistémicos) causando patología. Diversas reacciones liquenoides, por ejemplo, imitan al liquen plano oral en sus características clínicas e histopatológicas. El riesgo potencial de transformación maligna de algunas formas exhorta a consensuar criterios diagnósticos clínicos e histopatológicos precisos en cada caso^{12,28}.

Las úlceras orales se presentan con gran prevalencia y pueden ser un signo de enfermedad sistémica. Son motivo frecuente de consulta y afectan la vida cotidiana del paciente, por ser muy dolorosas, comprometiendo masticación, deglución y habla. Ante sus múltiples concausas, es fundamental realizar una historia clínica detallada, mediante anamnesis y exploración exhaustivas, concretando las características clínicas de la úlcera (o úlceras), así como su distribución,

localización y tiempo de evolución. Un buen diagnóstico diferencial facilitará un tratamiento efectivo¹¹.

Según la Organización Mundial de la Salud, el cáncer es una de las causas principales de muerte en el mundo. En 2012 se registraron 14 millones de casos nuevos y en 2015 se produjeron 8,8 millones de muertes relacionadas con cáncer²⁹. Se estima que el número de casos nuevos de cáncer aumentará a 22 millones en las siguientes 2 décadas. Más del 60% de los nuevos casos de cáncer en el mundo tienen lugar en África, Asia, Sudamérica y Centroamérica, y el 70% de las muertes por cáncer en el mundo también ocurren en estas regiones²⁹. El cáncer oral supone del 2 al 4% de todos los cánceres diagnosticados, estimándose unos 300.000 nuevos casos por año³⁰. Tristemente, el retraso en su diagnóstico arroja una supervivencia de solo un 25% a los 5 años. Por esta razón, cualquier actitud que limite el consumo de tabaco y alcohol (principales cofactores externos), así como la preservación de la salud oral y mantener una dieta equilibrada (antioxidante), supondrán un beneficio en cuanto a disminuir la incidencia de esta patología. Numerosos artículos y tratados advierten de la importancia del hábito tabáquico, de las infecciones orales por *Candida* o papilomavirus, de las carencias de hierro o ácido fólico, conjunto de situaciones que se denominan favorecedoras del cáncer oral³¹. Los agentes carcinógenos pueden ser de 2 tipos: endógenos, como los radicales libres que dañan directamente las cadenas de ADN situadas en el núcleo celular o en las mitocondrias, y los exógenos. Estos pueden ser agentes químicos, generalmente xenobióticos reconocidos, como hidrocarburos cíclicos, nitrosaminas, aminas aromáticas, aflatoxinas o asbesto; físicos, como la radiación ultravioleta, ciertas emisiones radioactivas, como los rayos gamma, y otras radiaciones ionizantes, y por último biológicos. En este grupo se encuentran los virus, como el de Epstein-Barr, relacionado con el linfoma de Burkitt y el carcinoma nasofaríngeo, los virus del papiloma humano en sus genotipos 16 y 32, asociados al carcinoma oral y al cáncer de cérvix uterino, y el virus del herpes humano tipo 8, relacionado con el sarcoma de Kaposi, en pacientes seropositivos al virus de la inmunodeficiencia humana¹³.

Discusión

Cuantificar el grado de exposición a xenobióticos (nanopartículas, disruptores endocrinos) y establecer las medidas preventivas oportunas es prácticamente imposible, sin estudios toxicológicos y epidemiológicos amplios. El efecto cóctel aumenta la dificultad de controlar todas las variables y sus interacciones³². El ingente número de moléculas sintéticas introducidas en el mundo occidental en las últimas décadas crece continuamente. La toxicidad en nuestro organismo puede manifestarse como enfermedad reactiva (liquenoide, penfigoide), úlceras o cáncer, entre otras, cuyas primeras manifestaciones pueden aparecer en la boca. La patogenia de muchas enfermedades nos debe hacer pensar en distintas formas de expresión del organismo individual ante tóxicos diversos, en un entorno de predisposición genética e inmunológica. La supresión del supuesto agente inductor o desencadenante no resuelve en muchos casos el cuadro clínico, lo que indica la complejidad de interacción entre

Tabla 4 – Principales antioxidantes exógenos y alimentos que los contienen

Vitaminas	Vitamina A: zanahoria, col, huevos, lácteos, hígado de bacalao? Vitamina C: frutas, hortalizas, verduras, frutos secos, pescado Vitamina E: aceites vegetales (oliva, soja), nueces, cereales
Minerales	Hierro: mariscos, hígado, carne, legumbres, cereales? Cinc: mariscos, hígado, carne, lácteos, huevos, cereales? Cobre: hígado, carne, mariscos, legumbres, nueces? Selenio: mariscos, legumbres, carne, lácteos, verduras? Manganeso: cereales, legumbres, soja, verduras de hoja

factores, que solo permite un tratamiento sintomático, no causal. El riesgo potencial de transformación maligna confiere a algunas entidades mayor significado clínico y reclama conocer mejor las vías patogénicas implicadas, con el fin de lograr un diagnóstico y un tratamiento más adecuados. El mejor tratamiento de cualquier enfermedad es prevenirla. También lo es del cáncer. Cada vez son más los estudios sobre carcinogénesis que reconocen como elementos preventivos ciertos grupos de alimentos y nutrientes, que ayudan a combatir los radicales libres. La suplementación dietética o la administración de vitamina A o derivados, vía oral o tópica, puede contribuir a la regresión de lesiones consideradas premalignas, como la leucoplasia asociada al tabaco, si bien en todos los casos exitosos se ha requerido supresión previa o simultánea del hábito de consumo tabáquico³³. Ante otras formas patológicas de supuesto origen tóxico, cabría actuar de forma similar: por una parte, reconociendo y eliminando el tóxico. Por otra, recurrir a elementos antioxidantes y protectores proporcionados mediante alimentación saludable³⁴. La dietoterapia ha demostrado que ciertos principios activos retrasan e incluso remiten lesiones premalignas, aunque algunos requieren dosis farmacológicas (quimioprevención)³⁵. En la [tabla 4](#) se exponen algunos de los alimentos más ricos en antioxidantes, de eficacia demostrada³⁶, que deberían formar parte de la dieta de todos los individuos y en particular de los que presentan algún riesgo de desarrollar un cáncer.

Conclusiones

De lo anterior derivan algunas reflexiones: a) la acción de los disruptores endocrinos probablemente influya en muchas manifestaciones patológicas, de forma aún desconocida; b) las propiedades físico-químicas de las nanopartículas probablemente desempeñen un papel vital en la determinación de su toxicidad, si bien aún resulta difícil evidenciar la toxicidad a nivel nanomolecular (o inferior); c) el efecto cóctel cabe atribuirlo a múltiples moléculas a las que está expuesto el humano y es un punto clave a determinar y estudiar en los próximos años; d) la salud humana y la seguridad ambiental están en peligro: en consecuencia, es prioritario recopilar

muchos más datos y establecer una estrategia a nivel mundial para tratar los temas expuestos; e) hay que proporcionar al organismo los medios necesarios para que, igual que en la evolución nos ha permitido desarrollarnos como especie, nos ayude a superar también estos nuevos retos; f) el aporte de alimentos saludables y mejorar nuestro estilo de vida (incluyendo actividad física aeróbica, que estimula el sistema inmunitario) han de formar parte de la solución de la enfermedad vinculada con los xenobióticos, y g) conviene considerar al individuo en su conjunto y en relación con su entorno, en lugar de intentar atajar de forma selectiva tan solo determinadas manifestaciones patológicas.

Los profesionales de la salud debemos continuar investigando y profundizar en el conocimiento del grado de toxicidad de los fármacos, restringiendo y aquilatando al máximo su empleo y su dosificación. Asimismo, debemos aconsejar no consumir alimentos tratados con plaguicidas y fertilizantes sin control sanitario; escoger cosméticos, jabones y otros productos de limpieza, corporal y general, con los menos aditivos posibles. Con toda probabilidad, su uso indiscriminado y no controlado es corresponsable de muchas lesiones y manifestaciones patológicas¹².

En consecuencia, cabe cuestionarse si, como sugería Paracelso en el siglo XVI, «la dosis hace el veneno». No cabe duda de que eso sucede en algunos casos, pero la evidencia científica demuestra que dosis infinitesimales de sustancias, proporciones minúsculas de xenobióticos, son capaces de interactuar con los seres vivos, causando alteraciones de las funciones hormonales, con manifestaciones a veces inusitadas. Es probable que, a nivel subatómico, de momento no mensurable, se produzcan también efectos sutiles que pudieran justificar resultados de escasa evidencia científica, como los de algunos tratamientos homeopáticos³⁷. Sin duda alguna, los avances en física cuántica aportarán nuevas perspectivas en las ciencias biomédicas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- López-López J, Jané Salas E, Chimenos Küstner E. [Prognosis and treatment of dry mouth. Systematic review]. *Med Clin (Barc)*. 2014;142:119-24.
- Chimenos-Küstner E, de Luca-Monasterios F, Schemel-Suárez M, Rodríguez de Rivera-Campillo ME, Pérez-Pérez AM, López-López J. Burning mouth syndrome and associated factors: A case-control retrospective study. *Med Clin (Barc)*. 2017;148:153-7.
- Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2015;40:241-58.
- Sreebny LM. Saliva in health and disease: A appraisal and update. *Int Dent J*. 2000;50:140-61.
- Alsakran Altamimi M. Update knowledge of dry mouth —A guideline for dentists. *Afr Health Sci*. 2014;14:736-42.

- Kilian M, Chapple ILC, Hannig M, Marsh PD, Meuric V, Pedersen AML, et al. The oral microbiome —an update for oral healthcare professionals. *Br Dent J*. 2016;221:657-66.
- Mira A, Simon-Soro A, Curtis MA. Role of microbial communities in the pathogenesis of periodontal diseases and caries. *J Clin Periodontol*. 2017;44 Suppl 1:S23-38.
- Chimenos-Küstner E, Giovannoni ML, Schemel-Suárez M. Disbiosis como factor determinante de enfermedad oral y sistémica: importancia del microbioma. *Med Clin (Barc)*. 2017.
- Puy D, Chimenos E, Dorado C. [Oral infection by herpes simplex virus: Pathogenic mechanisms]. *Med Clin (Barc)*. 1998;111:112-6.
- Rodrigues PM de S, Teixeira AL, Kustner EC, Medeiros R. Are herpes virus associated to aggressive periodontitis? A review of literature. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2015;19:348-55.
- Schemel-Suárez M, López-López J, Chimenos-Küstner E. [Oral ulcers: Differential diagnosis and treatment]. *Med Clin (Barc)*. 2015;145:499-503.
- Chimenos-Küstner E, Larred-Conde N, Marques-Soares MS, López-López J. Manifestaciones orales de toxicidad sistémica: enfermedad liquenoide. *Piel*. 2015;30:644-9.
- Jané-Salas E, Chimenos-Küstner E, López-López J, Roselló-Llabrés X. Importance of diet in the prevention of oral cancer. *Med Oral*. 2003;8:260-8.
- Gallegos-Villanueva M, Chimenos-Küstner E, López-López J, Roselló-Llabrés X. Cancerización de campo: revisión del concepto. *Av Odontostomatol*. 2007;23:35-44.
- González Svatetz CA, Goday Arnó A. [Obesity and cancer: «Dangerous friendship»]. *Med Clin (Barc)*. 2015;145:24-30.
- Gatoo MA, Naseem S, Arfat MY, Dar AM, Qasim K, Zubair S. Physicochemical properties of nanomaterials: Implication in associated toxic manifestations. *Biomed Res Int*. 2014;2014:498420.
- Rosell Farràs MG, Pujol Senovilla L. Riesgos asociados a la nanotecnología. *Notas Técnicas de Prevención*. 2008:1-6. Disponible en: <http://www.insht.es/portal/site/Insht/menuitem.a82abc159115c8090128ca10060961ca/?vgnnextoid=db2c46a815c83110VgnVCM100000dc0ca8c0RCRD&do=Search&idPalabra=xkglvz>. Fecha de acceso: 9 de agosto 2017
- Chen Y, Ma P, Gui S. Cubic and hexagonal liquid crystals as drug delivery systems. *Biomed Res Int*. 2014;2014:815981.
- Singh D, McMillan JM, Kabanov AV, Sokolsky-Papkov M, Gendelman HE. Bench-to-bedside translation of magnetic nanoparticles. *Nanomedicine (Lond)*. 2014;9:501-16.
- Núñez-Anita RE, Acosta-Torres LS, Vilar-Pineda J, Martínez-Espinosa JC, de la Fuente-Hernández J, Castaño VM. Toxicology of antimicrobial nanoparticles for prosthetic devices. *Int J Nanomedicine*. 2014;9:3999-4006.
- Centers for Disease Control (CDC). NIOSH Current Intelligence Bulletin 63: Occupational Exposure to Carbon Nanotubes and Nanofiber. 2013:1-156 [consultado 9 Ago 2017]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2013-145/default.html>
- Hutz RJ, Carvan MJ, Larson JK, Liu Q, Stelzer RV, King-Heiden TC, et al. Familiar and novel reproductive endocrine disruptors: Xenoestrogens, dioxins and nanoparticles. *Curr Trends Endocrinol*. 2014;7:111-22.
- Sánchez de Badajoz E, Lage-Sánchez JM, Sánchez-Gallegos P. Endocrine disruptors and prostate cancer. *Arch Esp Urol*. 2017;70:331-5.
- Iavicoli I, Fontana L, Leso V, Bergamaschi A. The effects of nanomaterials as endocrine disruptors. *Int J Mol Sci*. 2013;14:16732-801.
- Feng X, Chen A, Zhang Y, Wang J, Shao L, Wei L. Application of dental nanomaterials: Potential toxicity to the central nervous system. *Int J Nanomedicine*. 2015;10:3547-65.



- 467 26. Sarigiannis DA, Hansen U. Considering the cumulative risk
468 of mixtures of chemicals —a challenge for policy makers.
469 Environ Health. 2012;11 Suppl 1:S18. 487
- 470 27. Upadhyay RB, Carnelio S, Shenoy RP, Gyawali P, Mukherjee
471 M. Oxidative stress and antioxidant defense in oral lichen
472 planus and oral lichenoid reaction. Scand J Clin Lab Invest.
473 2010;70:225-8. 488
- 474 28. Cortés-Ramírez D-A, Gainza-Cirauqui M-L, Echebarria-
475 Goikouria M-A, Aguirre-Urizar JM. Oral lichenoid disease as
476 a premalignant condition: The controversies and the
477 unknown. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2009;14:E118-22. 489
- 478 29. WHO. Cancer. WHO. 2017 [consultado 9 Ago 2017]. 490
- 479 Disponible en: [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/
480 fs297/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/) 491
- 481 30. Gupta B, Johnson NW, Kumar N. Global epidemiology of
482 head and neck cancers: A continuing challenge. Oncology.
483 2016;91:13-23. 492
- 484 31. Kumar M, Nanavati R, Modi TG, Dobariya C. Oral cancer:
485 Etiology and risk factors: A review. J Cancer Res Ther.
486 2016;12:458-63. 493
- 494 32. Colorado Soriano M, Gálvez Pérez V, Sánchez Cabo MT.
495 Evaluación del riesgo por exposición a nanopartículas
496 mediante el uso de metodologías simplificadas
497 método Stoffenmanager Nano 1.0. Madrid:
498 INSHT; 2013. 494
- 499 33. Contreras Vidaurre EG, Bagán Sebastián JV, Gavalda C,
500 Torres Cifuentes EF. Retinoids: Application in premalignant
501 lesions and oral cancer. Med Oral. 2001;6:114-23. 495
- 502 34. Verma M. Cancer control and prevention: Nutrition
503 and epigenetics. Curr Opin Clin Nutr Metab Care.
504 2013;16:376-84. 496
- 505 35. Anderson WF, Hawk E, Berg CD. Secondary
506 chemoprevention of upper aerodigestive tract tumors.
Semin Oncol. 2001;28:106-20. 497
- 507 36. Black HS. Pro-oxidant and anti-oxidant mechanism(s) of
508 BHT and beta-carotene in photocarcinogenesis. Front Biosci.
509 2002;7. d1044-55. 498
- 510 37. Abanades S, Durán M. Documento de Actualización de Las
511 Evidencias Científicas En Homeopatía. Zaragoza; 2013. 499



UNCORRECTED PROOF