



**UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE ODONTOLÓGÍA  
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA Y MEDICINA ORAL**

**ASOCIACIÓN ENTRE HIPOVITAMINOSIS D, DESÓRDENES  
POTENCIALMENTE MALIGNOS Y CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS  
ESCAMOSAS. REVISIÓN SISTEMÁTICA CUALITATIVA**

**Arantxa de Montserrat Paz Ladrón de Guevara Benítez**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

**REVISIÓN SISTEMÁTICA CUALITATIVA**

**REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE**

**CIRUJANO-DENTISTA**

**TUTOR PRINCIPAL**

**Dra. Andrea Paz Maturana Ramírez**

**TUTORES ASOCIADOS**

**Dr. Juan Pablo Aitken Saavedra**

**Dra. Iris Lucía Espinoza Santander**

**Adscrito a Proyecto PRI-ODO 19-001 “Evaluación de los niveles séricos de  
vitamina D en pacientes con desórdenes potencialmente malignos y  
carcinoma oral de células escamosas”**

**Santiago - Chile**

**2021**





**UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE ODONTOLÓGÍA  
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA Y MEDICINA ORAL**

**ASOCIACIÓN ENTRE HIPOVITAMINOSIS D, DESÓRDENES  
POTENCIALMENTE MALIGNOS Y CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS  
ESCAMOSAS. REVISIÓN SISTEMÁTICA CUALITATIVA**

**Arantxa de Montserrat Paz Ladrón de Guevara Benítez**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

**REVISIÓN SISTEMÁTICA CUALITATIVA**

**REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE**

**CIRUJANO-DENTISTA**

**TUTOR PRINCIPAL**

**Dra. Andrea Paz Maturana Ramírez**

**TUTORES ASOCIADOS**

**Dr. Juan Pablo Aitken Saavedra**

**Dra. Iris Lucía Espinoza Santander**

**Adscrito a Proyecto PRI-ODO 19-001 “Evaluación de los niveles séricos de  
vitamina D en pacientes con desórdenes potencialmente malignos y  
carcinoma oral de células escamosas”**

**Santiago - Chile**

**2021**

*A quienes afrontan DPM y COCE*

## AGRADECIMIENTOS

Después de un largo andar, cierro esta etapa en pregrado con infinita gratitud hacia quienes me acompañaron en este proceso.

A mis tutores, dra. Andrea Maturana, dr. Juan Pablo Aitken y dra. Iris Espinoza, muchas gracias por guiarme en la realización de esta tesis. Su tiempo, calidez y excelente disposición, hicieron que disfrutara increíblemente esta última etapa.

A mi mamá Ingrid, por su amor infinito e incondicional que, me dan la confianza para afrontar y perseverar en cada desafío. A mi hermano Felipe, por su cariño y sus consejos que me motivan a ser cada día mejor. A mi segunda familia, María Luisa, Miguel Ángel, Feni, Jose y Pipe, por acogerme como a uno más del clan. A Pancho, por su cariño, apoyo y enseñanzas.

A todos los amigos que hice durante los años de universidad. Los que estuvieron en las risas, las horas de estudio y por qué no decirlo, los llantos y crisis. Mención honrosa a Cami, Feña, Vicky, Gabi, Pris, Pau, Jose y Seba que se ganaron un espacio enorme en mi corazón. Odonto fue infinitamente mejor junto a uds.

A mis amigos de la escalada y les cabres de la selección, gratitud infinita por todos los entrenamientos y las salidas a roca, le dieron a mi mente un espacio de calma y disfrute en medio de la vorágine de la U.

A mis amigos de siempre, Pao, Marité, Cami, Gabriel, Ange y Héctor que a la distancia me apoyaron.

A todas y todos los funcionarios de la facultad que tenían una palabra de aliento frente a tanto estrés estudiantil. A la tía Antonia por acogernos con amor y paciencia después de cada clínica. A los profes que me motivaron a terminar esta carrera y aportar un granito para cerrar la brecha de inequidad en salud oral.

Finalmente, a todos quienes fueron parte de este camino. Gracias por las risas, los aprendizajes y recuerdos de estos años universitarios.

## ÍNDICE

I	Marco Teórico .....	1
II	Pregunta de Investigación .....	6
III	Objetivo General .....	6
IV	Metodología .....	7
V	Resultados .....	13
VI	Discusión .....	21
VII	Conclusiones .....	26
VIII	Referencias Bibliográficas .....	27
IX	Anexos y Apéndices .....	35

## RESUMEN

### Introducción

El cáncer es la sexta causa de muerte en el mundo. A nivel oral el carcinoma oral de células escamosas (COCE) es el más común. Es una patología agresiva, habitualmente de mal pronóstico debido a su diagnóstico tardío. Los desórdenes potencialmente malignos (DPM) son *“alteraciones morfológicas que presentan un potencial aumentado de sufrir transformación maligna en cualquier sitio de la mucosa oral aparentemente normal”*.

Por otro lado, la vitamina D es una hormona esteroidea, que en su forma activa se une al receptor de vitamina D (VDR). Recientes investigaciones sugieren una frecuente expresión en distintas líneas celulares y funciones más allá de la regulación del calcio y metabolismo óseo, por ejemplo, unión al ADN y modificación de la expresión del genoma. Se ha descrito que bajos niveles de vitamina D estarían asociados al desarrollo de algunos tipos de cáncer.

Evidencia sobre una relación entre factores sistémicos, hipovitaminosis D, DPM y COCE podría ser investigado como un potencial blanco terapéutico y/o preventivo.

El objetivo de esta revisión es evaluar la evidencia disponible sobre la relación entre hipovitaminosis D, DPM y COCE.

### Metodología

Revisión sistemática cualitativa. Se hizo una búsqueda en Cochrane, Web of Science y PubMed, utilizando “Vitamin D”, “Mouth Neoplasms”, “Leukoplakia, Oral”, “Squamous cell carcinoma of head and neck” y “Lichen planus, oral” como palabras clave. Se seleccionaron artículos en base a criterios de inclusión y exclusión previamente definidos.

## **Resultados**

Pacientes con DPM o COCE presentan menores niveles de vitamina D en comparación con pacientes controles, lo que estaría asociado con una alteración de la respuesta inmune. Bajos niveles de vitamina D predisponen a mayor severidad en reacciones adversas post quimioterapia como: edema, eritema, úlceras y dolor.

## **Conclusiones**

Bajos niveles de vitamina D favorecerían el progreso de DPM a COCE, se asociarían a menor supervivencia de pacientes con cánceres de cabeza y cuello (CCC) y COCE, mayor recurrencia de tumores en pacientes que reciben tratamiento quirúrgico y aumento de reacciones adversas asociadas a quimioterapia. El uso de suplementos de vitamina D puede ser un complemento a la terapia para prevenir recurrencia de lesiones y disminuir reacciones adversas asociadas al tratamiento.



## I) MARCO TEÓRICO

El cáncer constituye actualmente la sexta causa de muerte en el mundo y se espera que para el año 2030 alcance el primer lugar, desplazando las tasas de mortalidad por accidente cerebrovascular y enfermedad coronaria en muchos países. Las razones del crecimiento de la incidencia y mortalidad por cáncer son diversas y complejas, reflejan tanto el envejecimiento como el crecimiento de la población, así como los cambios en la prevalencia y distribución de los principales factores de riesgo de cáncer, varios de los cuales, están asociados con el desarrollo socioeconómico (Bray et al., 2018).

Entre los distintos tipos de cáncer que pueden afectar a la población, se encuentra el cáncer oral, el que incluye labios, dos tercios de la zona anterior de la lengua, mucosa bucal, piso de boca, encía inferior, trígono retromolar, encía superior y paladar duro (National Cancer Institute (INH), 2020). En el año 2018, se estimó en más de 350.000 los nuevos casos de cáncer oral a nivel mundial con mayor incidencia en el sur de Asia y en las islas del Pacífico, como Papúa Nueva Guinea, Australia y Nueva Zelanda. El cáncer oral es, una de las principales causas de muerte en hombres en Sri Lanka e India (Ferlay et al., 2018).

En Chile, el 1,6% del total de casos de cáncer corresponde a cáncer oral y faríngeo (Riera S & Martínez R, 2005), y el tipo histológico más común es el carcinoma espinocelular o también llamado carcinoma oral de células escamosas (COCE).

### **Desórdenes Potencialmente Malignos (DPM)**

En el libro “Clasificación de los tumores de Cabeza y Cuello” publicado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el año 2017, se definen como DPM *“alteraciones morfológicas que presentan un potencial aumentado de sufrir transformación maligna, su presencia indica un mayor riesgo de desarrollar cáncer (del tipo COCE) en cualquier sitio de la mucosa oral aparentemente normal y no*

*solo en un sitio específico*" (El-Naggar et al., 2017). Por lo tanto, esta definición reconoce que, si bien, existen lesiones que presentan un mayor riesgo de progresar a neoplasias malignas, el riesgo también está en la mucosa aparentemente sana (Speight et al., 2018). Esto se sustenta bajo el concepto de cancerización de campo, término introducido en el año 1953 por Slaughter, para explicar las recurrencias y signos primarios de cáncer incluso cuando los márgenes quirúrgicos están histopatológicamente libres de tumor (Slaughter et al., 1953), y actualmente, se ha usado también para explicar las recurrencias y evolución de los DPM. Se ha descrito que el tejido aparentemente sano que rodea las lesiones potencialmente malignas también presenta alteraciones genéticas que pueden llevar al desarrollo de COCE (Poojar et al., 2017), y varía entre 4 mm y 7 cm de distancia desde el borde de la lesión primaria removida (Braakhuis et al., 2004).

Los DPM descritos por la OMS en la última clasificación del año 2017 se observan en la Tabla 1. Del grupo de lesiones mencionadas anteriormente, las más comunes evaluadas en la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile son: liquen plano, leucoplasias, queilitis actínica y eritroplasias (Aitken-Saavedra et al., 2017).

<b>Tabla 1.</b> Desórdenes Potencialmente Malignos, Organización Mundial de la Salud, 2017	
Leucoplasia	Eritroplasia
Eritroleucoplasia	Fibrosis Oral Submucosa
Disqueratosis congénita	Queratosis del masticador de tabaco
Lesiones palatinas asociadas con fumador invertido	Candidiasis crónica
Liquen plano	Lupus eritematoso discoide
Glositis sifilítica	Queilitis actínica

La etiología de los DPM no está totalmente determinada. Actualmente se ha establecido que muchos pacientes comparten factores de riesgo con aquellos que desarrollan COCE. Sin embargo, los DMP también pueden aparecer en ausencia

de estos factores. Como su origen no está del todo definido, el tratamiento de los DPM no está sujeto a consensos. Los criterios que determinan la selección de la terapia incluyen factores de riesgo presentes en cada paciente asociados con la progresión maligna de su condición (edad, género y hábitos) y factores propios de la lesión (clasificación, tamaño, morfología, localización y tasa de transformación maligna) (van der Waal, 2010).

En general, el tratamiento conservador sugiere una evaluación y modificación de los factores de riesgo o posibles agentes irritantes que estén en contacto directo con la lesión y el seguimiento del paciente a través del tiempo. Otra opción frente a los DPM es la cirugía que puede incluir: excisión, criocirugía o ablación con láser de CO<sub>2</sub> (Awadallah et al., 2018). Desafortunadamente, el abordaje quirúrgico sólo considera las lesiones y no las trata como un desorden, por lo tanto, sigue estando presente el riesgo de recidiva o de desarrollar nuevas lesiones a lo largo de toda la vida del paciente. Por otro lado, se ha descrito el uso de retinoides y derivados de vitamina A, los cuales han demostrado cierto grado de efectividad en cuanto a mejoría en el aspecto clínico de leucoplasias orales, sin embargo, la información disponible sobre estos tratamientos es limitada y aún es necesario un estudio más acucioso para evaluar los efectos de los tratamientos (Lodi et al., 2016).

### **Carcinoma Oral de Células Escamosas (COCE)**

El COCE corresponde al 90% de los cánceres orales. Su prevalencia es mayor en hombres que en mujeres, y en Chile se ha reportado una proporción de 1,4:1 respectivamente (Momares D et al., 2014). Suele presentarse en pacientes sobre los 45 años, y sus principales factores de riesgo son el consumo de tabaco y alcohol (Aitken-Saavedra et al., 2017). Es una patología agresiva, habitualmente de mal pronóstico debido a su diagnóstico tardío, las lesiones se suelen pesquisar en etapa III o IV (Seoane-Romero et al., 2012) radicalizando las opciones de tratamiento e impactando negativamente en la calidad de vida de los pacientes. La supervivencia global a los 5 años es pobre, entre 33,9% y 58,4% (Maraboli-Contreras et al., 2018).

## Vitamina D en humanos

La vitamina D es una hormona esteroidea que tiene dos formas principales en humanos, vitamina D3 o colecalciferol, la cual es sintetizada principalmente en la piel luego de la exposición a luz solar o a luz ultravioleta y vitamina D2 o ergocalciferol, que se obtiene por irradiación de plantas, materiales vegetales o alimentos (Holick, 2007; Lips, 2006). Su principal función es regular la homeostasis de calcio en el cuerpo, en consecuencia, su deficiencia está comúnmente asociada al desarrollo de raquitismo (Khammissa et al., 2018). La vitamina D sérica es metabolizada en hígado y luego en riñones, obteniendo así su metabolito activo 1,25 (OH)<sub>2</sub>D que se une a receptores de vitamina D (VDR) los que están ampliamente distribuidos en distintos tejidos. Al ser tan frecuente la expresión de VDR en distintas líneas celulares, se sugieren funciones más allá de la regulación del calcio y el metabolismo óseo (Rosen et al., 2012). En estudios *in vitro* e *in vivo*, se ha determinado que 1,25 (OH)<sub>2</sub>D, a través de su unión con VDR, promueve la diferenciación celular, inhibe la proliferación de células cancerígenas y tendría efectos antiinflamatorios, proapoptóticos y antiangiogénicos (Díaz et al., 2000; Huerta et al., 2002; Nonn et al., 2006). Por otro lado, revisiones han sugerido una relación entre hipovitaminosis D con un mayor riesgo de incidencia de cáncer y mortalidad asociada (Garland et al., 2006; Giovannucci, 2005).

## Vitamina D y relación con COCE

El 2014 la revista Nature publicó una investigación en que evaluó la asociación de 25(OH)D circulante previo al diagnóstico y riesgo de cáncer de cabeza cuello (CCC) (Feldman et al., 2014). Después de controlar factores de riesgo, un nivel óptimo de vitamina D se asoció con 30% menos de probabilidad de CCC. Los análisis por subsitio anatómico indicaron asociaciones inversas claras de los niveles de vitamina D con el riesgo de cáncer de laringe e hipofaringe y cáncer de cavidad oral. Los participantes con concentraciones sobre 50 nmol/L de 25(OH)D<sub>3</sub> tuvieron menor riesgo de CCC, así como una mayor supervivencia después del diagnóstico (Fanidi et al., 2016).

Por otro lado, un estudio en India el 2017, evaluó la expresión de VDR y nivel sérico de vitamina D en pacientes casos (con leucoplasia y COCE) versus controles sanos, además de mucositis oral, deglución y Calidad de Vida Relacionada con Salud (CVRS). Ellos concluyen que la expresión del VDR aumenta en leucoplasia y COCE y que el suplemento con vitamina D reduce significativamente toxicidades relacionadas con terapia en cáncer avanzado, disminuyendo morbilidad y mejorando la CVRS (Anand et al., 2017).

Si bien los DPM han sido identificados y ampliamente descritos en la literatura en cuanto a sus características clínicas e histopatológicas, aún no se conoce completamente su etiopatogenia y por lo tanto no ha sido posible establecer un blanco terapéutico efectivo que resuelva la patología e impida la evolución de estos DPM a COCE. Hasta la fecha, la opción más utilizada es eliminar o limitar factores de riesgo individuales, como el cese de consumo de tabaco y alcohol, junto a la cirugía excisional de las lesiones, aun cuando el procedimiento quirúrgico no eliminaría completamente el riesgo de malignización (Ishwariya et al., 2020; Mortazavi et al., 2014). Por ello, resulta fundamental un control periódico de cada paciente y buscar nuevos blancos terapéuticos.

En base a estos antecedentes se vuelve necesario evaluar la relación entre niveles séricos de vitamina D, DPM y COCE debido a que podría ser un potencial blanco terapéutico y/o preventivo para el desarrollo de estas patologías.

## **II) PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe asociación entre hipovitaminosis D con desórdenes potencialmente malignos y carcinoma oral de células escamosas?

## **III) OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la asociación entre hipovitaminosis D con desórdenes potencialmente malignos y carcinoma oral de células escamosas

## **IV) METODOLOGÍA**

### **Identificación del tipo de estudio**

Revisión sistemática cualitativa.

Este estudio se inscribió en la base PROSPERO y su código es CRD42020207382.

### **Búsqueda de información**

#### **Bases de datos a utilizar**

Se utilizaron bases de datos electrónicas, específicamente Cochrane, Web of Science y PubMed, para obtener artículos que permitieran cumplir el objetivo del estudio.

Se registró el periodo de búsqueda de cada base de datos.

#### **Estrategia de búsqueda**

#### **Términos Mesh**

Se usaron los siguientes términos MESH; “Vitamin D”, “Mouth Neoplasms”, “Leukoplakia, Oral”, “Squamous cell carcinoma of head and neck”, “Lichen planus, oral”.

Se usaron los términos booleanos OR para términos relacionados y AND para conceptos diferentes.

## **Utilización de filtros en motor de búsqueda**

Se utilizaron filtros con el fin de disminuir los artículos encontrados sólo a los de relevancia para la revisión.

- Especie estudiada: Humana.
- Estudios publicados entre los años 2009 y 2020 debido a la necesidad de reunir información actualizada.
- Población adulta, mayores de 18 años, donde existió una medición de los niveles séricos de vitamina D o hicieron uso de su suplemento en el tratamiento de pacientes con diagnóstico histopatológico de un desorden potencialmente maligno o carcinoma oral de células escamosas.
- Idioma español, inglés y portugués, para mejor comprensión por parte de la autora, disminuyendo la posibilidad de errores de traducción y uso inadecuado de terminología científica.



**Tabla 2.** Estrategia de búsqueda

<b>BASE DE DATOS</b>	<b>PALABRAS CLAVE</b>
Cochrane	Mouth Neoplasm OR Neoplasm, Mouth OR Neoplasms, Oral OR Neoplasm, Oral OR Oral Neoplasm OR Oral Neoplasms OR Neoplasms, Mouth OR Cancer of Mouth OR Mouth Cancers OR Oral Cancer OR Cancer, Oral OR Cancers, Oral OR Oral Cancers OR Cancer of the Mouth OR Mouth Cancer OR Cancer, Mouth OR Cancers, Mouth OR Leukoplakias, Oral OR Oral Leukoplakia OR Oral Leukoplakias OR Leukokeratosis, Oral OR Leukokeratoses, Oral OR Oral Leukokeratoses OR Oral Leukokeratosis OR Keratosis, Oral OR Keratoses, Oral OR Oral Keratoses OR Oral Keratosis OR Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck OR Squamous Cell Carcinoma, Head And Neck OR Carcinoma, Squamous Cell of Head and Neck OR Head and Neck Squamous Cell Carcinoma OR Oral Lichen Planus OR Disease, Mouth OR Diseases, Mouth OR Mouth Disease OR Condition, Precancerous OR Conditions, Precancerous Precancerous Condition OR Condition, Preneoplastic OR Preneoplastic Condition OR Preneoplastic Conditions OR Conditions, Preneoplastic AND vitamin D
Pubmed	("Mouth Neoplasm" OR "Neoplasm, Mouth" OR "Neoplasms, Oral" OR "Neoplasm, Oral" OR "Oral Neoplasm" OR "Oral Neoplasms" OR "Neoplasms, Mouth" OR "Cancer of Mouth" OR "Mouth Cancers" OR "Oral Cancer" OR "Cancer, Oral" OR "Cancers, Oral" OR "Oral Cancers" OR "Cancer of the Mouth" OR "Mouth Cancer" OR "Cancer, Mouth" OR "Cancers, Mouth" OR "Leukoplakias, Oral" OR "Oral Leukoplakia" OR "Oral Leukoplakias" OR "Leukokeratosis, Oral" OR "Leukokeratoses, Oral" OR "Oral Leukokeratoses" OR "Oral Leukokeratosis" OR "Keratosis, Oral" OR "Keratoses, Oral" OR "Oral Keratoses" OR "Oral Keratosis OR

	<p>“Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck” OR “Squamous Cell Carcinoma, Head And Neck” OR “Carcinoma, Squamous Cell of Head and Neck” OR “Head and Neck Squamous Cell Carcinoma OR “Oral Lichen Planus” OR “Disease, Mouth” OR “Diseases, Mouth” OR “Mouth Disease” OR “Condition, Precancerous” OR “Conditions, Precancerous” “Precancerous Condition” OR “Condition, Preneoplastic” OR “Preneoplastic Condition” OR “Preneoplastic Conditions” OR “Conditions, Preneoplastic”) <b>AND</b> (“vitamin D”)</p>
Web of Science	<p>TS = (“Mouth Neoplasm” OR “Neoplasm, Mouth” OR “Neoplasms, Oral” OR “Neoplasm, Oral” OR “Oral Neoplasm” OR “Oral Neoplasms” OR “Neoplasms, Mouth” OR “Cancer of Mouth” OR “Mouth Cancers” OR “Oral Cancer” OR “Cancer, Oral” OR “Cancers, Oral” OR “Oral Cancers” OR “Cancer of the Mouth” OR “Mouth Cancer” OR “Cancer, Mouth” OR “Cancers, Mouth” OR “Leukoplakias, Oral” OR “Oral Leukoplakia” OR “Oral Leukoplakias” OR “Leukokeratosis, Oral” OR “Leukokeratoses, Oral” OR “Oral Leukokeratoses” OR “Oral Leukokeratosis” OR “Keratosis, Oral” OR “Keratoses, Oral” OR “Oral Keratoses” OR “Oral Keratosis OR “Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck” OR “Squamous Cell Carcinoma, Head And Neck” OR “Carcinoma, Squamous Cell of Head and Neck” OR “Head and Neck Squamous Cell Carcinoma OR “Oral Lichen Planus” OR “Disease, Mouth” OR “Diseases, Mouth” OR “Mouth Disease” OR “Condition, Precancerous” OR “Conditions, Precancerous” “Precancerous Condition” OR “Condition, Preneoplastic” OR “Preneoplastic Condition” OR “Preneoplastic Conditions” OR “Conditions, Preneoplastic”)) <b>AND</b> TS = (“vitamin D”)</p>

## **Revisión de artículos**

Al obtener los resultados de la búsqueda se procedió a leer los títulos y resúmenes para seleccionar los artículos que presentaban mayor concordancia, estos fueron recuperados de forma completa para verificar el grado de cumplimiento de los criterios de elegibilidad (criterios de inclusión y exclusión).

### **Criterios de inclusión**

- Artículos que presentaban información sobre niveles séricos de vitamina D, consumo de vitamina D o uso de suplementos de vitamina D en pacientes sanos sin lesiones orales o pacientes con diagnóstico histopatológico de desórdenes potencialmente malignos o carcinoma oral de células escamosas.
- Estudios de orientación clínica.
- Tipo de estudio: estudios poblacionales, caso-control, ensayos clínicos, estudios de cohorte.

### **Criterios de exclusión**

- Población de estudio animal
- Estudios *in vitro* o *in vivo*
- Revisiones sistemáticas previas

## **Selección final de artículos a incluir**

Se leyeron los textos y se evaluaron los siguientes aspectos:

- Descripción apropiada de la metodología y técnicas de investigación.
- Control de error con capacitaciones y/o calibraciones.
- Confiabilidad en la evaluación y diagnóstico de manifestaciones orales.
- Cumplimiento del objetivo del estudio.
- Relevancia del artículo.
- Limitaciones.
- Existencia de consentimiento informado.
- Ausencia de conflicto de interés de los autores.

Fue utilizada la plataforma virtual RAYYAN® para la evaluación y selección final de los artículos a través de una lectura crítica y conforme a los criterios de inclusión y exclusión. Este mecanismo permitió la uniformidad de criterios respecto de la selección de estudios, la discusión y selección final de los documentos que en un principio produjeron discordancia entre los autores.

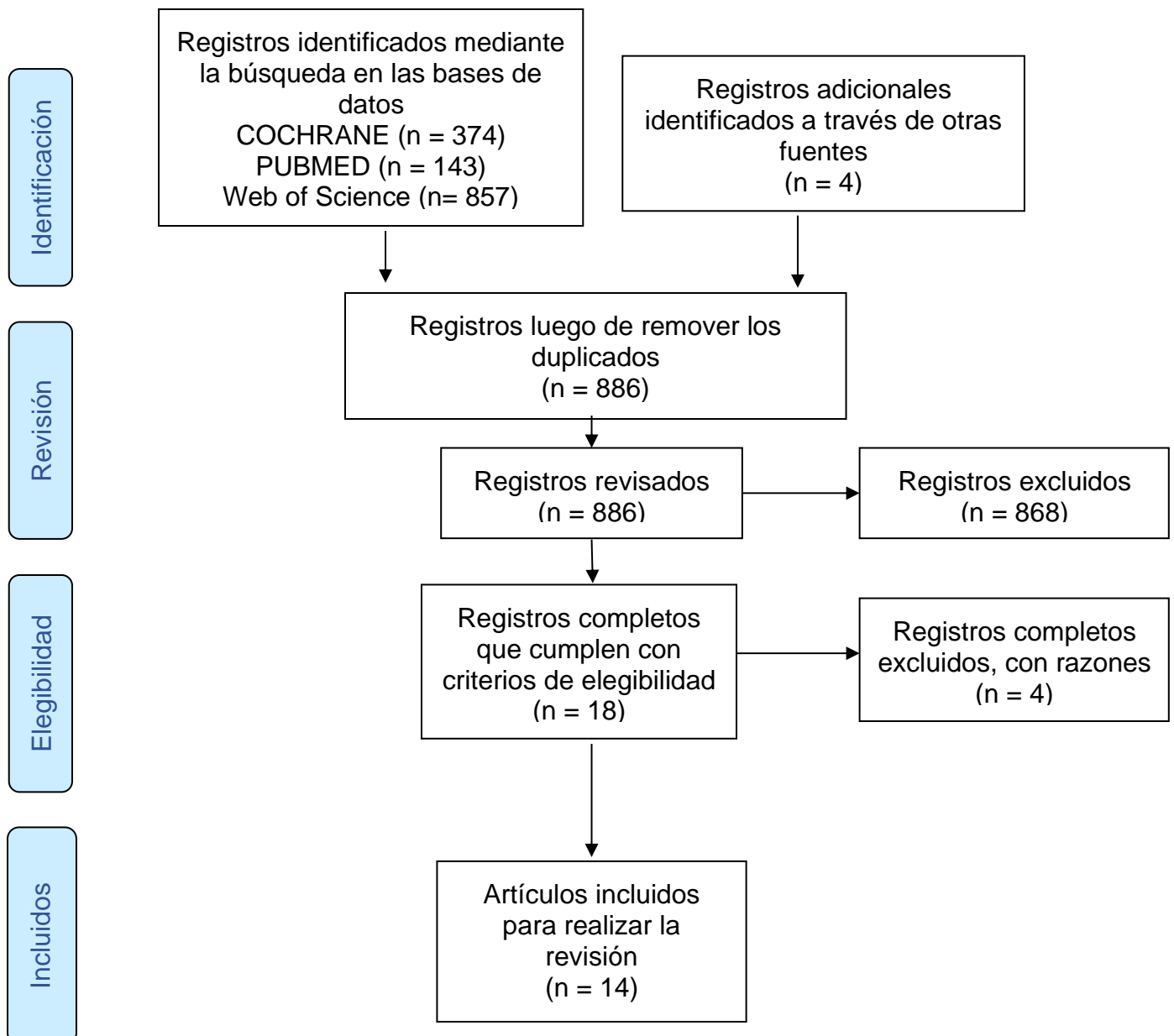
## **Extracción de datos desde artículos seleccionados**

Para una apropiada y organizada recopilación de información, se realizó un instrumento de recolección de datos a través de planilla en Microsoft Excel. Los antecedentes para extraer de cada artículo fueron:

- Idioma.
- Diseño del estudio, metodología y criterios de elegibilidad.
- Muestra (País, número de pacientes, edad, sexo).
- Manifestaciones orales (Tipo de lesión, localización, prevalencia, seguimiento).
- Evaluación de vitamina D sérica o uso de suplementos de vitamina D.
- Resultados.
- Conclusiones.

## V) RESULTADOS

Un total de 886 referencias fueron identificadas en tres bases de datos electrónicas, todas ellas publicadas desde el año 2009 hasta 2019; además, 4 artículos fueron identificados a través de otras fuentes como la revisión manual de citas de los artículos seleccionados. Se removieron 107 artículos que estaban duplicados. Los 783 artículos restantes fueron filtrados según su título, resumen y criterios de inclusión y elegibilidad. Luego de una lectura exhaustiva de dichos artículos y la exclusión de aquellos que no cumplían con los criterios de elegibilidad, 14 textos fueron finalmente seleccionados para su análisis. El diagrama de flujo para este estudio se muestra en la Figura 1.



**Figura 1.** Diagrama de flujo resultados de búsqueda

Los 14 artículos seleccionados se resumen en la tabla 1. Todos fueron publicados en inglés. La distribución geográfica por continente muestra que cinco estudios fueron realizados en Asia, cuatro en Europa, cuatro en América del Norte (Estados Unidos) y uno en África. Del total electo, siete corresponden a estudios de tipo caso-control, cuatro de cohorte y tres a ensayos clínicos.

Respecto a la medición de vitamina D, siete artículos especifican el método y los valores que consideran normales o insuficientes; dos artículos sólo refieren el método de medición de vitamina D, no valores; un artículo describe sólo los rangos de valores, pero no especifica el método de medición para vitamina D; dos artículos asocian niveles de vitamina D a CCC y LPO, pero no miden los niveles de vitamina D sérica; dos artículos no miden vitamina D sérica y sólo consideran el uso de suplementos de vitamina D.

En relación con los métodos de medición de los niveles de vitamina D, dos estudios utilizaron electroquimioluminiscencia (ECLIA), dos quimioluminiscencia (CLIA), dos ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), dos cromatografía líquida y uno radioinmunoensayo (RIA). El momento en que se obtuvo la medición fue variado, a veces pretratamiento y otros postratamiento de DPM u oncológico.

De los 14 artículos incluidos en esta revisión, cinco evaluaron a pacientes con DPM. Dos artículos eran exclusivamente en pacientes con LPO y de los tres restantes, uno evaluó "leucoplasia sin displasia" y "leucoplasia con displasia leve", el segundo "hiperplasias simples", "neoplasias escamosas intraepiteliales (SIN) I, II y III", "displasia severa" y "carcinoma *in situ*" y un tercer grupo sólo se refirió a DPM o lesiones premalignas sin especificar la entidad específica. Respecto a los artículos que consideraron pacientes con COCE (n= 12), cinco consideraron exclusivamente pacientes con COCE y siete incluyeron además de COCE otros tipos de CCC como orofaringe, nasofaringe, hipofaringe o laringe.

De los artículos que especificaron la edad de los pacientes (n=12), el rango etario general estaba entre 20 y 92 años, siendo para pacientes con DPM entre 37,2 y 60,7 años y particularmente en LPO entre 37,2 y 47,8 años. En cuanto a los que tenían diagnóstico de COCE, el rango de edad se encontraba entre 48 y 63 años.

En los artículos que especificaron la distribución por sexo (n=12), hubo predominio del sexo masculino, con rangos entre 57,1% y 82%. En aquellos con diagnóstico de LPO predominó el sexo femenino, con rangos entre el 61,1% y 70%.

De los artículos que especifican la localización de las lesiones (n=7), para pacientes con COCE, los sitios más frecuentes fueron piso de boca, mucosa yugal, reborde y lengua.

Respecto a los hábitos de los pacientes, sólo cuatro artículos mencionan el registro de hábito tabáquico y de éstos, tres incluyeron además el consumo de alcohol. Tres artículos asociaron el hábito tabáquico con bajos niveles séricos de vitamina D y sólo uno de ellos reportó diferencias significativas en pacientes fumadores y no fumadores, donde el 57% de los pacientes fumadores presentó niveles de vitamina D menores a 15 ng/ml versus sólo un 22% de no fumadores. Dos artículos, asociaron un mayor riesgo de desarrollo de cáncer en pacientes fumadores con bajos niveles de vitamina D respecto de pacientes no fumadores.

Ocho artículos del total categorizaron a sus pacientes según sus niveles de vitamina D en forma dicotómica o rangos decrecientes. Nueve artículos establecieron menores niveles séricos de vitamina D para los pacientes con DPM, CCC y COCE en comparación con los niveles de los pacientes sanos. De esos artículos, sólo cuatro indican diferencias estadísticamente significativas. Otros dos artículos asociaron mayor riesgo de desarrollo de CCC en pacientes fumadores con bajos niveles de vitamina D. Los resultados de los siete artículos que especificaron método de medición y valores usados para vitamina D se resumen en la Tabla 2.

Tres artículos evaluaron variaciones en la respuesta inmune de los sujetos según sus niveles de vitamina D, todos mostraron diferencias significativas. Además, dos de los tres artículos suplementan a los pacientes casos. Un artículo indicó que pacientes suplementados con 12 µg semanales de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> en un esquema de 3 semanas, tenían altos niveles de mediadores anti-inflamatorios tipo adiponectinas y disminución de aquellos pro-inflamatorios como IL-6, IL-17 y leptina (Young et al., 2015). Otros dos artículos indicaron un aumento de linfocitos T CD4<sup>+</sup> (LT CD4<sup>+</sup>) y linfocitos T CD8<sup>+</sup> (LT CD8<sup>+</sup>) en el tejido intratumoral de pacientes con

CCC que recibieron suplemento de vitamina D (Bochen et al., 2018; Walsh et al., 2010). Adicionalmente, Bochen et al. evaluaron otras poblaciones celulares, observando un aumento de linfocitos T CD3<sup>+</sup> (CD3<sup>+</sup>), células natural killers (CD56), macrófagos (CD68) y macrófagos M1 (CD11c) en el tejido intratumoral.

Un estudio evaluó los niveles de VDR en relación con su expresión en queratinocitos orales en pacientes casos y controles, mostrando que pacientes con LPO tenían una expresión de receptores en mucosa oral hasta un 50% menor que aquellos sin lesiones (Grimm et al., 2015).

Anand et al. asociaron bajos niveles de vitamina D con mayor severidad en reacciones adversas post quimioterapia tales como: edema, eritema, úlceras y dolor, por el contrario, al aumentar los niveles séricos de vitamina D, disminuyen los efectos adversos asociados a quimioterapia en pacientes con COCE como mucositis oral, dolor, problemas de deglución y mejoró la calidad de vida (Anand et al., 2017).



**Tabla 3.** Artículos incluidos en esta revisión sistemática

<b>Año</b>	<b>Autores</b>	<b>País</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Casos</b>	<b>Controles</b>	<b>Diagnósticos</b>
2020	Udeabor et al.	Arabia Saudita	Caso control	51	113	COCE
2018	Bahramian et al.	Irán	Caso control	18	18	LPO
2018	Bochen et al.	Alemania	Caso control	231	232	CCC – cáncer oral
2017	Anand et al.	India	Cohorte	197	95	DPM y COCE
2017	Tak & Chalkoo	India	Caso control	20	20	LPO
2016	Mostafa et al.	Egipto	Cohorte	50	30	CCC – cáncer oral
2016	Fanidi et al.	Multicéntrico Europa	Cohorte	110	443	CCC – cáncer oral
2015	Grimm et al.	Alemania	Caso control	42	5	DPM y COCE

2015	Young et al.	Estados Unidos	Caso control	93	30	DPM y COCE
2015	Zhang et al.	China	Caso control	70	70	COCE
2012	Orell- Kotikangas et al.	Finlandia	Cohorte	65	N.E.	CCC – cáncer oral
2012	Walker et al.	Estados Unidos	Ensayo clínico	53	23	CCC
2010	Walsh et al.	Estados Unidos	Ensayo clínico	16	16	CCC – cáncer oral
2009	Lipworth et al.	Estados Unidos	Ensayo clínico	405	2080	CCC – cáncer oral

CCC: cáncer de cabeza y cuello, COCE: carcinoma oral de células escamosas, DPM: desórdenes potencialmente malignos, LPO: líquen plano oral, N.E.: no específica

**Tabla 4.** Evaluación de los niveles de vitamina D

<b>Año</b>	<b>Autores</b>	<b>Técnica utilizada</b>	<b>Metabolito Evaluado</b>	<b>Momento de la medición</b>	<b>Categorización</b>	<b>Resultado (n) y %</b>	<b>Valores P diferencia casos v/s controles</b>
2018	Bahramian et al.	ECLIA	Calcidiol (25(OH)D)	N.E.	N.E.	$\bar{X}$ Controles = 30,7 ± 20,38 ng/ml $\bar{X}$ Casos = 36,45 ± 15,33 ng/ml	p = 0,346
2018	Bochen et al.	CLIA	Calcidiol (25(OH)D)	N.E.	Suficiente > 30 ng/ml Insuficiente = 10 a 30 ng/ml Deficiente < 10 ng/ml	$\bar{X}$ Controles = 21,8 ng/ml $\bar{X}$ Casos = 11,1 ng/ml	P < 0,0001
2017	Anand et al.	CLIA	Calcidiol (25(OH)D)	pre y post suplementación	Suficiente (0) = 30 a 100 ng/ml Insuficiente (-1) = 21 a 29 ng/ml Deficiencia - Leve (-2) = 12 a 20 ng/ml - Moderada (-3) = 6	Deficiencia = 76,3% (casos) y 68,4% (controles)  Casos = -3 a 0 Controles = -2 a 0	p = 0,002

					a 11 ng/ml Severa (-4) < 6 ng/ml		
2017	Tak & Chalkoo	ECLIA	Calcidiol (25(OH)D)	N.E.	Normal = 30 a 70 ng/ml Deficiente 21 a 29 ng/ml Insuficiente ≤ 20 ng/ml	Normal = 12 (caso) y 18 (control) Disminuido = 8	p = 0,0285
2016	Mostafa et al.	ELISA	Colecalciferol (25(OH)D <sub>3</sub> )	Pretratamiento oncológico	Óptimo > 32 ng/ml Deficiencia < 15 ng/ml	$\bar{X}$ Casos OC= 13,16 ng/ml (42% CCC) $\bar{X}$ Controles = 47,5 ng/ml (Def. 3%)	P < 0,001
2015	Grimm et al.	RIA	Colecalciferol (25(OH)D <sub>3</sub> )	Pretratamiento	Normal > 35 ng/ml Deficiencia - Leve = 25 a 35 ng/ml - Moderada = 12,5 a 25 ng/ml Severa < 12,5 ng/ml	Casos = 16/42 (38%) deficiencia moderada y 26/42 (62%) deficiencia severa $\bar{X}$ Total Pacientes = 12,2 ng/ml	N.E.
2015	Zhang et al.	ELISA	Calcidiol (25(OH)D)	N.E.	N.E.	$\bar{X}$ Casos y controles = 24 ng/ml	p > 0,05

ECLIA: Electroquimioluminiscencia, CLIA: Quimioluminiscencia, ELISA: Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas, RIA: Radioinmunoensayo, CCC: cáncer de cabeza y cuello, OC: cáncer oral, N.E.: No específica

## VI) DISCUSIÓN

El objetivo de esta revisión sistemática fue evaluar la evidencia disponible sobre la relación entre hipovitaminosis D, DPM y COCE. En relación a la distribución geográfica de los artículos analizados, el continente que más ha publicado sobre este tema es Asia, lo que coincide con la zona donde se ha descrito mayor incidencia de COCE en el mundo (Alves et al., 2017; Ferlay et al., 2018).

Los artículos revisados que incluyeron pacientes con DPM, utilizaron diferentes metodologías para caracterizar histopatológicamente las displasias epiteliales orales, usando la clasificación de acuerdo a Ljubljana (2003) y SIN (2005) (Ranganathan, K., & Kavitha, 2017). Existe una clasificación propuesta por la OMS el año 2017, que considera dos formas para clasificar las displasias: graduación en 3 categorías (WHO dysplasia grade) “leve”, “moderada” y “severa” y un sistema binario de “bajo” y “alto” grado (El-Naggar et al., 2017). El uso de esta clasificación podría simplificar la comparación entre pacientes y evitar sesgos por variaciones en la metodología de los artículos. Precisamente, el uso de diferentes criterios para la evaluación del grado de displasia y los niveles de vitamina D dificultó la comparación entre los diferentes artículos analizados. Los artículos revisados asociaron menores niveles séricos de vitamina D a pacientes con mayor severidad de DPM o mayor riesgo de COCE respecto de los pacientes sanos, sin embargo, la asociación no fue hecha en base a la histopatología de las displasias y los niveles séricos de vitamina D, si no a la evaluación clínica de los pacientes.

Respecto a la edad, los artículos señalan que en general, la frecuencia de los pacientes con DPM aumenta a partir de los 40 años (Balsaraf et al., 2019), mientras que para COCE aumenta entre los 60 y 70 años (Ellington et al., 2020; Feller & Lemmer, 2012). Respecto de la distribución por sexo, los diagnósticos de DPM y COCE son más frecuentes en hombres, excepto en LPO que, afecta en proporción más a mujeres (Varghese et al., 2016). En relación a la localización, tanto en DPM como en COCE, predominaron zonas como lengua, piso de boca y mucosa alveolar (Pires et al., 2013).

De acuerdo con los hábitos de los pacientes, aquellos con DPM y COCE tienden a presentar menores niveles de séricos de vitamina D respecto de pacientes sanos. Se ha descrito en la literatura que, el tabaco podría alterar los niveles séricos de vitamina D mediante subproductos como el plomo y cadmio, propiciando una disfunción renal (Mousavi et al., 2019). Otro mecanismo sería la alteración en la expresión génica de CYP24A1 y CYP27B1, que tienen efecto en las enzimas que regulan los niveles de vitamina D circulante. Adicionalmente, el envejecimiento de la piel, producto de los radicales libres del tabaco, disminuiría la síntesis de vitamina D (Mousavi et al., 2019). Lo anterior podría explicar, en parte, uno de los mecanismos que predispone a pacientes fumadores a la malignización de los DPM.

Los pacientes con DPM y COCE en general, presentaron menores niveles de vitamina D en comparación a los pacientes sanos, donde los primeros tendían a niveles séricos bajo los 15 a 20 ng/ml y los segundos a niveles mayores o iguales a 20 ng/ml. Sin embargo, no hubo consenso entre los artículos analizados para categorizar los valores normales de vitamina D sérica. Tres autores coincidieron en que niveles de vitamina D sobre 30 ng/ml son suficientes (Anand et al., 2017; Bochen et al., 2018; Tak & Chalkoo, 2017). Los niveles séricos óptimos de vitamina D para la salud ósea y general varían según la etapa de vida, etnia, sexo y otros, con cada medición realizada. Sin embargo, valores sobre 30 ng/ml se consideran normales para población general (Wimalawansa et al., 2018), sobre 30 ng/ml serían necesarios para maximizar los efectos de vitamina D en calcio, huesos y metabolismo muscular y un rango entre 150 a 200 ng/ml estarían asociados a intoxicación y efectos adversos (Płudowski et al., 2013; Spiro & Buttriss, 2014; Thorne Research Inc., 2008).

La importancia de la vitamina D radica en que su deficiencia podría aumentar la susceptibilidad de los pacientes con DPM hacia su progresión a COCE (Anand et al., 2017) y también podría estar relacionada a un mayor riesgo de efectos adversos asociados al tratamiento de COCE, aumento en la recurrencia de lesiones neoplásicas y peor pronóstico de los pacientes (Walsh et al., 2010).

La normalización de niveles de vitamina D en pacientes con CCC aumentaría la actividad citotóxica de células natural killer (NK), favoreciendo la respuesta inmune antitumoral del individuo (Bochen et al., 2018). Se ha descrito que pacientes con COCE suplementados con vitamina D, presentan perfiles pro-inflamatorios similares a los pacientes con DPM, evidenciando una relación entre los cambios tisulares y plasmáticos. Una reducción de mediadores anti-inflamatorios tipo adiponectinas y un aumento de aquellos pro-inflamatorios como IL-6, IL-17 y leptina, estarían relacionados con bajos niveles séricos de vitamina D (Young et al., 2015). En pacientes con CCC, defectos en la maduración de células inmunes y aumento en los niveles de formas inmaduras de células mieloides supresoras (MDSC) o de células progenitoras CD34<sup>+</sup>, también se relacionaron con menores niveles de vitamina D. Este fenómeno podría explicar, en parte, cómo la hipovitaminosis D predispone la susceptibilidad de los tejidos para desarrollar neoplasias malignas a partir de DPM (Young et al., 2015).

Respecto al uso de suplementos, se ha descrito que el aumento de concentración sérica de 25(OH)D es similar al administrar 50.000 UI de vitamina D<sub>2</sub> o D<sub>3</sub>, lo que indica una absorción equivalente entre ambas formas de vitamina D. Sin embargo, los niveles séricos de 25(OH)D siguen aumentando en pacientes tratados con D<sub>3</sub>, teniendo un pico en los valores al día 14, mientras que pacientes tratados con D<sub>2</sub> luego de dos semanas presentaban niveles similares a los basales. Por otro lado, no se ha visto una diferencia cuantificable entre el consumo diario o semanal de vitamina D<sub>2</sub> o D<sub>3</sub>. Actualmente, no existe consenso en la dosis diaria recomendada para suplementos de vitamina D, se ha descrito que entre 1.000 y 10.000 UI normalizarían los niveles séricos de pacientes adultos a 30 ng/ml, sin embargo, los autores concuerdan en que pacientes con alguna condición de base como obesidad, cáncer, discapacidad o problemas gastrointestinales requieren alrededor de 4.000 UI/día (Płudowski et al., 2013; Pludowski et al., 2018; Wimalawansa et al., 2018).

Si bien a partir de los resultados es difícil establecer una relación de causalidad entre los pacientes con DPM, COCE y niveles de expresión de vitamina D, se ha descrito que ciertos genotipos de VDR, como Taq I, estarían asociados al

desarrollo de COCE. Fue reportado que pacientes femeninos con genotipo VDR Tt tienen un riesgo significativo para el desarrollo de COCE, mientras que un genotipo VDR tt sería un factor protector. Sumado a lo anterior, el alelo T estuvo presente en todos los pacientes con diagnóstico de COCE y tumores mayores a 4 cm de diámetro (Bektaş-Kayhan et al., 2010). Por otro lado, se ha asociado el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) rs2238135 de VDR con el riesgo y ocurrencia de COCE (Malodobra-Mazur et al., 2012). En pacientes con genotipo VDR Taq I con alelo “t”, se ha visto que reduce el riesgo de desarrollar cáncer pulmonar asociado al consumo de tabaco hasta en un 28% (Laczmanski et al., 2019).

Podemos destacar que existirían menores efectos adversos en las personas en tratamiento de quimio y radioterapia para COCE relacionado al uso de suplementos de vitamina D, disminuyendo mucositis oral, dolor, problemas de deglución y mejoró la calidad de vida. Lo anterior podría deberse a un estímulo en la diferenciación y epitelización en las células de la mucosa oral (Anand et al., 2017). Estos resultados podrían establecer el potencial uso de suplementos de vitamina D como una alternativa terapéutica para aminorar los efectos adversos y mejorar la calidad de vida de los individuos.

Es preciso consignar que la presente revisión tuvo limitaciones. La literatura actual disponible que relaciona hipovitaminosis D, DPM y COCE es escasa y establecer paralelos o conclusiones a partir de los resultados publicados es complejo por las diferencias metodológicas tanto para la medición de vitamina D como para la evaluación de DPM. Son pocos los autores que refieren el método por el cual determinaron los niveles de vitamina D y al no existir una estandarización para su medición, tanto en pacientes suplementados como en aquellos que no, hace que aumente el riesgo de sesgo por variaciones fisiológicas (Płudowski et al., 2013; Płudowski et al., 2018). Por otro lado, tampoco se han hecho correlaciones entre el efecto que tendría la suplementación con vitamina D en pacientes fumadores con DPM y su riesgo para la progresión a COCE.



A pesar de las limitaciones de nuestro estudio, esta es la primera revisión de la literatura que sugiere una relación entre hipovitaminosis D, DPM y COCE. La expresión de ciertos genotipos de VDR, pueden ser un indicador de riesgo para la progresión maligna de DPM, debido a alteraciones en la respuesta inmune de los individuos. Es necesario realizar estudios que expliquen el mecanismo por el cual la hipovitaminosis D aumenta la susceptibilidad de desarrollar COCE y de qué manera la suplementación favorecería la normalización del sistema inmune, aportando una alternativa terapéutica para los pacientes con DPM y COCE, mejorando su calidad de vida y previniendo efectos adversos asociados a los tratamientos convencionales.

## VII) CONCLUSIONES

A partir de este estudio, es posible sugerir que existe una asociación entre hipovitaminosis D, desórdenes potencialmente malignos y carcinoma oral de células escamosas. Bajos niveles de vitamina D favorecerían el progreso de DPM a COCE, se asociarían a menor supervivencia de pacientes con CCC y COCE, mayor recurrencia de los tumores en pacientes que reciben tratamiento quirúrgico y aumento de las reacciones adversas asociadas a la quimioterapia.

El tabaco además de ser un factor de riesgo asociado al desarrollo de distintos tipos de cáncer tendría un efecto negativo en los niveles de vitamina D.

El uso de suplementos de vitamina D en pacientes con COCE, sería recomendable como complemento a la terapia para prevenir la recurrencia de lesiones y disminuir las reacciones adversas asociadas al tratamiento.

Es necesario realizar más estudios sobre la relación entre hipovitaminosis D, DPM y COCE, especialmente estudios que evalúen la relación entre el grado de displasia en DPM y los niveles de vitamina D y esclarecer el mecanismo por el cual los suplementos de vitamina D modifican la respuesta inmune de los pacientes.

## VIII) REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aitken-Saavedra, J. P., Valdivia, A. D., Adorno-Farias, D., Maturana-Ramirez, A., Tarquinio, S. C., Silva, K. D. da, & Fernandez-Ramires, R. (2017). Frequency and histoclinic pathology of malignant and potentially malignant disorders of oral cavity in Chile. *JORDI - Journal of Oral Diagnosis*, 2, 1–6. <https://doi.org/10.5935/2525-5711.20170029>
- Alves, A. M., Correa, M. B., da Silva, K. D., de Araújo, L. M. A., Vasconcelos, A. C. U., Gomes, A. P. N., Etges, A., & Tarquinio, S. B. C. (2017). Demographic and clinical profile of oral squamous cell carcinoma from a service-based population. *Brazilian Dental Journal*, 28(3), 301–306. <https://doi.org/10.1590/0103-6440201601257>
- Anand, A., Singh, S., Sonkar, A. A., Husain, N., Singh, K. R., Singh, S., & Kushwaha, J. K. (2017). Expression of Vitamin D receptor and Vitamin D status in patients with oral neoplasms and effect of Vitamin D supplementation on quality of life in advanced cancer treatment. *Wspolczesna Onkologia*, 21(2), 145–151. <https://doi.org/10.5114/wo.2017.68623>
- Awadallah, M., Idle, M., Patel, K., & Kademani, D. (2018). Management update of potentially premalignant oral epithelial lesions. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 125(6), 628–636. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.03.010>
- Bahramian, A., Bahramian, M., Mehdipour, M., Falsafi, P., Khodadadi, S., Dabaghi Tabriz, F., & Deljavanghodrati, M. (2018). Comparing Vitamin D Serum Levels in Patients with Oral Lichen Planus and Healthy Subjects. *Journal of Dentistry (Shiraz, Iran)*, 19(3), 212–216. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30175191><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC6092468>
- Balsaraf, S., Bhambal, A., & Chole, R. (2019). Study of oral potentially malignant disorders related to various risk factors amongst the patients attending hospitals in bhopal, india. *Medicine and Pharmacy Reports*, 92(1), 66–71. <https://doi.org/10.15386/cjmed-906>
- Bektaş-Kayhan, K., Ünür, M., Yaylim-Eraltan, I., Ergen, H. A., Toptaş, B., Hafiz, G.,

- Karadeniz, A., & Isbir, T. (2010). Association of vitamin D receptor Taq I polymorphism and susceptibility to oral squamous cell carcinoma. *In Vivo*, *24*(5), 755–760.
- Bochen, F., Balensiefer, B., Körner, S., Bittenbring, J. T., Neumann, F., Koch, A., Bumm, K., Marx, A., Wemmert, S., Papaspyrou, G., Zuschlag, D., Kühn, J. P., al Kadah, B., Schick, B., & Linxweiler, M. (2018). Vitamin D deficiency in head and neck cancer patients—prevalence, prognostic value and impact on immune function. *Oncolmmunology*, *7*(9), 1–10. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2018.1476817>
- Braakhuis, B. J. M., Leemans, C. R., & Brakenhoff, R. H. (2004). A genetic progression model of oral cancer: Current evidence and clinical implications. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, *33*(6), 317–322. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2004.00225.x>
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *68*(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Ellington, T. D., Henley, S. J., Senkomago, V., O’Neil, M. E., Wilson, R. J., Singh, S., Thomas, C. C., Wu, M., & Richardson, L. C. (2020). Trends in Incidence of Cancers of the Oral Cavity and Pharynx — United States 2007–2016. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, *69*(15), 433–438. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6915a1>
- El-Naggar, A. K., Chan, J. K. C., Takata, T., Grandis, J. R., & Slotweg, P. J. (2017). The fourth edition of the head and neck World Health Organization blue book: editors’ perspectives. *Human Pathology*, *66*, 10–12. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.05.014>
- Fanidi, A., Muller, D. C., Midttun, Ø., Ueland, P. M., Vollset, S. E., Relton, C., Vineis, P., Weiderpass, E., Skeie, G., Brustad, M., Palli, D., Tumino, R., Gioni, S., Sacerdote, C., Bueno-De-Mesquita, H. B., Peeters, P. H., Boutron-Ruault, M. C., Kvaskoff, M., Cadeau, C., ... Johansson, M. (2016). Circulating Vitamin D in relation to cancer incidence and survival of the head and neck and oesophagus in the EPIC cohort. *Scientific Reports*, *6*(June), 1–11. <https://doi.org/10.1038/srep36017>

- Feldman, D., Krishnan, A. v., Swami, S., Giovannucci, E., & Feldman, B. J. (2014). The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nature Reviews Cancer*, *14*(5), 342–357. <https://doi.org/10.1038/nrc3691>
- Feller, L., & Lemmer, J. (2012). Oral Squamous Cell Carcinoma: Epidemiology, Clinical Presentation and Treatment. *Journal of Cancer Therapy*, *03*(04), 263–268. <https://doi.org/10.4236/jct.2012.34037>
- Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Colombet, M., Mery, L., Piñeros, M., Znaor, A., & Soerjomataram, I. (2018). *Lip, oral cavity*. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/1-Lip-oral-cavity-fact-sheet.pdf>
- Grimm, M., Cetindis, M., Biegner, T., Lehman, M., Munz, A., Teriete, P., & Reinert, S. (2015). Serum vitamin D levels of patients with oral squamous cell carcinoma (OSCC) and expression of vitamin D receptor in oral precancerous lesions and OSCC. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, *20*(2), e188–e195. <https://doi.org/10.4317/medoral.20368>
- Ishwariya, B., Aravindha Babu, N., Masthan, K. M. K., & Anitha, N. (2020). Treatment options for oral potentially malignant disorder (OPMDs). *European Journal of Molecular and Clinical Medicine*, *7*(3), 1832–1843.
- Khammissa, R. A. G., Fourie, J., Motswaledi, M. H., Ballyram, R., Lemmer, J., & Feller, L. (2018). The Biological Activities of Vitamin D and Its Receptor in Relation to Calcium and Bone Homeostasis, Cancer, Immune and Cardiovascular Systems, Skin Biology, and Oral Health. *BioMed Research International*, *2018*. <https://doi.org/10.1155/2018/9276380>
- Krishnan, A. v., & Feldman, D. (2011). Mechanisms of the anti-cancer and anti-inflammatory actions of vitamin D. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, *51*, 311–336. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010510-100611>
- Laczanski, L., Laczmanska, I., & Lwow, F. (2019). Association of select vitamin D receptor gene polymorphisms with the risk of tobacco-related cancers – a meta-analysis. *Scientific Reports*, *9*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52519-5>
- Lips, P. (2006). Vitamin D physiology. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, *92*(1), 4–8. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.016>

- Lipworth, L., Rossi, M., McLaughlin, J. K., Negri, E., Talamini, R., Levi, F., Franceschi, S., & La Vecchia, C. (2009). Dietary vitamin D and cancers of the oral cavity and esophagus. *Annals of Oncology*, 20(9), 1576–1581. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp036>
- Lodi, G., Franchini, R., Warnakulasuriya, S., Varoni, E. M., Sardella, A., Kerr, A. R., Carrassi, A., Macdonald, L. C. I., & Worthington, H. v. (2016). Interventions for treating oral leukoplakia to prevent oral cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(7). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001829.pub4>
- Malodobra-Mazur, M., Paduch, A., Lebioda, A., Konopacka, M., Rogolinski, J., Szymczyk, C., Wierzgon, J., Maciejewski, A., Chmielik, E., Jonkisz, A., Póltorak, S., & Dobosz, T. (2012). VDR gene single nucleotide polymorphisms and their association with risk of oral cavity carcinoma. *Acta Biochimica Polonica*, 59(4), 627–630. [https://doi.org/10.18388/abp.2012\\_2102](https://doi.org/10.18388/abp.2012_2102)
- Maraboli-Contreras, S., Adorno-Farias, D., Maturana-Ramirez, A., Rojas-Alcayaga, G., Fuentes-Alburquenque, M., & Espinoza-Santander, I. (2018). Sobrevida de carcinoma oral de células escamosas: reporte de la Universidad de Chile. *Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral*, 11(3), 147–151. <https://doi.org/10.4067/s0719-01072018000300147>
- Momares D, B., Contreras C, G., Martínez R, B., Ávalos J, N., & Carmona R, L. (2014). SOBREVIDA EN CARCINOMA ESPINOCELULAR DE MUCOSA ORAL: ANÁLISIS DE 161 PACIENTES. *Revista Chilena de Cirugía*, 66(6), 568–576. <https://doi.org/10.4067/s0718-40262014000600010>
- Mortazavi, H., Baharvand, M., & Mehdipour, M. (2014). Oral potentially malignant disorders: an overview of more than 20 entities. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*, 8(1), 6–14. <https://doi.org/10.5681/joddd.2014.002>
- Mostafa, B.-D., Abdelmageed, H., El-Begermy, M., Taha, M., Hamdy, T.-E., Omran, A., & Lotfy, N. (2016). Value of vitamin D assessment in patients with head and neck squamous cell cancer before treatment. *The Egyptian Journal of Otolaryngology*, 32(4), 279. <https://doi.org/10.4103/1012-5574.192550>

- Mousavi, S. E., Amini, H., Heydarpour, P., Amini Chermahini, F., & Godderis, L. (2019). Air pollution, environmental chemicals, and smoking may trigger vitamin D deficiency: Evidence and potential mechanisms. *Environmental International*, 122(September), 67–90. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.11.052>
- National Cancer Institute (INH). (2020). *Cancer Stat Facts: Oral Cavity and Pharynx Cancer*. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html>
- Orell–Kotikangas, H., Schwab, U., Österlund, P., Saarilahti, K., Mäkitie, O., & Mäkitie, A. A. (2012). High prevalence of vitamin D insufficiency in patients with head and neck cancer at diagnosis. *Head & Neck*, 34(10), 1450–1455. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/hed.21954>
- Pires, F. R., Ramos, A. B., de Oliveira, J. B. C., Tavares, A. S., de Luz, P. S. R., & dos Santos, T. C. R. B. (2013). Oral squamous cell carcinoma: Clinicopathological features from 346 cases from a single oral pathology service during an 8-year period. *Journal of Applied Oral Science*, 21(5), 460–467. <https://doi.org/10.1590/1679-775720130317>
- Pludowski, P., Holick, M. F., Grant, W. B., Konstantynowicz, J., Mascarenhas, M. R., Haq, A., Povoroznyuk, V., Balatska, N., Barbosa, A. P., Karonova, T., Rudenka, E., Misiorowski, W., Zakharova, I., Rudenka, A., Łukaszewicz, J., Marciniowska-Suchowierska, E., Łaszcz, N., Abramowicz, P., Bhattoa, H. P., & Wimalawansa, S. J. (2018). Vitamin D supplementation guidelines. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 175(2016), 125–135. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.021>
- Płudowski, P., Karczmarewicz, E., Bayer, M., Carter, G., Chlebna-Sokół, D., Czech-Kowalska, J., Dębski, R., Decsi, T., Dobrzańska, A., Franek, E., Głuszko, P., Grant, W. B., Holick, M. F., Yankovskaya, L., Konstantynowicz, J., Książek, J. B., Książek, J. B., Książek, J. B., Lewiński, A., Litwin, M., ... Zmijewski, M. A. (2013). Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - Recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynologia Polska*, 64(4), 319–327. <https://doi.org/10.5603/EP.2013.0012>
- Poojar, B., Ommurugan, B., Adiga, S., Thomas, H., Sori, R. K., Poojar, B., Hodlur, N., Tilak, A., Korde, R., Gandigawad, P., In, M., Sleep, R., Albino, D., Rats, W., Article, O., Schedule, P., Injury, C. C., Sori, R. K., Poojar, B., ... Gandigawad,

- P. (2017). Methodology Used in the Study. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 7(10), 1–5. <https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS>
- Ranganathan, K., & Kavitha, L. (2017). Oral epithelial dysplasia: Classifications and clinical relevance in risk assessment of oral potentially malignant disorders. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 23(1), 19–27. <https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP>
- Riera S, P., & Martínez R, B. (2005). Morbilidad y mortalidad por cáncer oral y faríngeo en Chile. *Revista Médica de Chile*, 133(5), 555–563. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872005000500007>
- Rosen, C. J., Abrams, S. A., Aloia, J. F., Brannon, P. M., Clinton, S. K., Durazo-Arvizu, R. A., Gallagher, J. C., Gallo, R. L., Jones, G., Kovacs, C. S., Manson, J. A. E., Mayne, S. T., Ross, A. C., Shapses, S. A., & Taylor, C. L. (2012). IOM committee members respond to endocrine society vitamin D guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97(4), 1146–1152. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2218>
- Seoane-Romero, J.-M., Vázquez-Mahía, I., Seoane, J., Varela-Centelles, P., Tomás, I., & López-Cedrún, J.-L. (2012). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 17(1), 35–40. <https://doi.org/10.4317/medoral.17399>
- Slaughter, D. P., Southwick, H. W., & Smejkal, W. (1953). “Field cancerization” in oral stratified squamous epithelium. Clinical implications of multicentric origin. *Cancer*, 6(5), 963–968. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(195309\)6:5<963::AID-CNCR2820060515>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1097-0142(195309)6:5<963::AID-CNCR2820060515>3.0.CO;2-Q)
- Speight, P. M., Khurram, S. A., & Kujan, O. (2018). Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 125(6), 612–627. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.12.011>
- Spiro, A., & Buttriss, J. L. (2014). Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutrition Bulletin*, 39(4), 322–350. <https://doi.org/10.1111/nbu.12108>
- Tak, M. M., & Chalkoo, A. H. (2017). Vitamin D Deficiency- a Possible Contributing Factor in the Aetiopathogenesis of Oral Lichen Planus. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*, 6(66), 4769–4772. <https://doi.org/10.14260/jemds/2017/1033>



- Thorne Research Inc. (2008). Vitamin D. *Alternative Medicine Review*, 13(2), 153–164. <https://doi.org/10.1007/s11428-016-0095-4>
- Udeabor, S. E., Albejadi, A. M., Al-Shehri, W. A. K., Onwuka, C. I., Al-Fathani, S. Y., Al Nazeh, A. A., Aldhahri, S. F., & Alshahrani, F. A. (2020). Serum levels of 25-hydroxy-vitamin D in patients with oral squamous cell carcinoma: Making a case for chemoprevention. *Clinical and Experimental Dental Research*, March, 1–5. <https://doi.org/10.1002/cre2.294>
- van der Waal, I. (2010). Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; present concepts of management. *Oral Oncology*, 46(6), 423–425. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2010.02.016>
- Varghese, S. S., George, G. B., Sarojini, S. B., Vinod, S., Mathew, P., Mathew, D. G., Sebastian, J., & George, A. (2016). Epidemiology of Oral Lichen Planus in a Cohort of South Indian Population: A Retrospective Study. *Journal of Cancer Prevention*, 21(1), 55–59. <https://doi.org/10.15430/jcp.2016.21.1.55>
- Walker, D. D., Reeves, T. D., de Costa, A. M., Schuyler, C., & Young, M. R. I. (2012). Immunological modulation by 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D 3 in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cytokine*, 58(3), 448–454. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.03.002>
- Walsh, J. E., Clark, A. M., Day, T. A., Gillespie, M. B., & Young, M. R. I. (2010). Use of  $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D3 treatment to stimulate immune infiltration into head and neck squamous cell carcinoma. *Human Immunology*, 71(7), 659–665. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2010.04.008>
- Warnakulasuriya, S., Kujan, O., Aguirre-Urizar, J. M., Bagan, J. V, González-Moles, M. Á., Kerr, A. R., Lodi, G., Mello, F. W., Monteiro, L., Ogden, G. R., Sloan, P., & Johnson, N. W. (2020). Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Diseases*. <https://doi.org/10.1111/odi.13704>
- Wimalawansa, S. J., Razzaque, M. S., & Al-Daghri, N. M. (2018). Calcium and vitamin D in human health: Hype or real? *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 180(2010), 4–14. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.12.009>

- Young, M. R. I., Levingston, C., & Johnson, S. D. (2015). Cytokine and adipokine levels in patients with premalignant oral lesions or in patients with oral cancer who did or did not receive 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin d3 treatment upon cancer diagnosis. *Cancers*, 7(3), 1109–1124. <https://doi.org/10.3390/cancers7030827>
- Zhang, H., Lu, H., Shrestha, C., Feng, Y., Li, Y., Peng, J., Li, Y., & Xie, Z. (2015). In serum, higher parathyroid hormone but not lower vitamin d is associated with oral squamous cell carcinoma. *Current Oncology*, 22(4), e259–e263. <https://doi.org/10.3747/co.22.2259>

## IX) ANEXOS Y APÉNDICES

**Tabla 1.** Estrategia de búsqueda específica para bases de datos

<b>BASE DE DATOS</b>	<b>PALABRAS CLAVE</b>	<b>NÚMERO DE ARTÍCULOS ENCONTRADOS</b>
Cochrane	Mouth Neoplasm OR Neoplasm, Mouth OR Neoplasms, Oral OR Neoplasm, Oral OR Oral Neoplasm OR Oral Neoplasms OR Neoplasms, Mouth OR Cancer of Mouth OR Mouth Cancers OR Oral Cancer OR Cancer, Oral OR Cancers, Oral OR Oral Cancers OR Cancer of the Mouth OR Mouth Cancer OR Cancer, Mouth OR Cancers, Mouth OR Leukoplakias, Oral OR Oral Leukoplakia OR Oral Leukoplakias OR Leukokeratosis, Oral OR Leukokeratoses, Oral OR Oral Leukokeratoses OR Oral Leukokeratosis OR Keratosis, Oral OR Keratoses, Oral OR Oral Keratoses OR Oral Keratosis OR Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck OR Squamous Cell Carcinoma, Head And Neck OR Carcinoma, Squamous Cell of Head and Neck OR Head and Neck Squamous Cell Carcinoma OR Oral Lichen Planus OR Disease, Mouth OR Diseases, Mouth OR Mouth Disease OR Condition, Precancerous OR Conditions, Precancerous Precancerous Condition OR Condition, Preneoplastic OR Preneoplastic Condition OR Preneoplastic Conditions OR Conditions, Preneoplastic AND vitamin D	374
Pubmed	("Mouth Neoplasm" OR "Neoplasm, Mouth" OR "Neoplasms, Oral" OR "Neoplasm, Oral" OR "Oral Neoplasm" OR "Oral Neoplasms" OR "Neoplasms, Mouth" OR "Cancer of Mouth" OR	857

	<p>“Mouth Cancers” OR “Oral Cancer” OR “Cancer, Oral” OR “Cancers, Oral” OR “Oral Cancers” OR “Cancer of the Mouth” OR “Mouth Cancer” OR “Cancer, Mouth” OR “Cancers, Mouth” OR “Leukoplakias, Oral” OR “Oral Leukoplakia” OR “Oral Leukoplakias” OR “Leukokeratosis, Oral” OR “Leukokeratoses, Oral” OR “Oral Leukokeratoses” OR “Oral Leukokeratosis” OR “Keratosis, Oral” OR “Keratoses, Oral” OR “Oral Keratoses” OR “Oral Keratosis OR “Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck” OR “Squamous Cell Carcinoma, Head And Neck” OR “Carcinoma, Squamous Cell of Head and Neck” OR “Head and Neck Squamous Cell Carcinoma OR “Oral Lichen Planus” OR “Disease, Mouth” OR “Diseases, Mouth” OR “Mouth Disease” OR “Condition, Precancerous” OR “Conditions, Precancerous” “Precancerous Condition” OR “Condition, Preneoplastic” OR “Preneoplastic Condition” OR “Preneoplastic Conditions” OR “Conditions, Preneoplastic”) <b>AND</b> (“vitamin D”)</p>	
Web of Science	<p>TS = (“Mouth Neoplasm” OR “Neoplasm, Mouth” OR “Neoplasms, Oral” OR “Neoplasm, Oral” OR “Oral Neoplasm” OR “Oral Neoplasms” OR “Neoplasms, Mouth” OR “Cancer of Mouth” OR “Mouth Cancers” OR “Oral Cancer” OR “Cancer, Oral” OR “Cancers, Oral” OR “Oral Cancers” OR “Cancer of the Mouth” OR “Mouth Cancer” OR “Cancer, Mouth” OR “Cancers, Mouth” OR “Leukoplakias, Oral” OR “Oral Leukoplakia” OR “Oral Leukoplakias” OR “Leukokeratosis, Oral” OR “Leukokeratoses, Oral” OR “Oral Leukokeratoses” OR “Oral Leukokeratosis” OR “Keratosis, Oral” OR “Keratoses, Oral” OR “Oral Keratoses” OR “Oral Keratosis OR “Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck” OR “Squamous Cell Carcinoma, Head And Neck” OR “Carcinoma, Squamous Cell of Head and Neck” OR “Head and Neck Squamous Cell Carcinoma OR “Oral Lichen Planus”</p>	143

	<p>OR "Disease, Mouth" OR "Diseases, Mouth" OR "Mouth Disease" OR "Condition, Precancerous" OR "Conditions, Precancerous" "Precancerous Condition" OR "Condition, Preneoplastic" OR "Preneoplastic Condition" OR "Preneoplastic Conditions" OR "Conditions, Preneoplastic")) <b>AND</b> TS = ("vitamin D")</p>	
--	--	--