

PATOLOGIA DE LA MUCOSA ORAL EN ADULTOS MAYORES INSTITUTO DE REFERENCIA DE PATOLOGIA ORAL (IREPO), SAN- TIAGO, CHILE

(PRI: 01-99005)

*Iris Espinoza S. *, Alejandra Orellana B. **, Marcela Hernández R. ***, René Rojas S. **

SUMMARY

Individuals older than sixty years (elderly population) present the major prevalence of oral mucosal lesions, according to several clinic epidemiological surveys. However, because of they lack of histological confirmation is important to analyze the biopsies of oral mucosal lesions concerning to this age group. This retrospective study determines the distribution of oral mucosal lesions according to age, sex and biological nature, that were received between 1990 and 1998 in the Oral Pathology Reference Institute (IREPO) from the school of dentistry, University of Chile.

From 8857 examined biopsies, 1185 pertained to elderly population (13,4%) and from this group 912 (77%) corresponded to oral mucosal lesions. The major number of this lesions were found in women (60%), except for the squamous cell carcinoma, more frequently seen in men. According to their biological nature, they were divided into the following: 55,8% reactive, 12,4% malign neoplasms, 9,4% benign neoplasms and other pseudotumoral lesions, 4,1% immunological, 7,2% infectious and 11,1% others.

The four most frequent histopathological diagnoses were: 26% fibrous hyperplasia, 9% squamous cell carcinoma, 7% pyogenic granuloma, 7% epithelial-conjunctive hyperplasia, and 6% epithelial hyperplasia with and without dysplasia, while the most often locations were cheek (16%), tongue (14%) and flange (13%).

This results confirm the importance of oral mucosal pathology in elderly, specially reactive and malignant lesions.

INTRODUCCIÓN

Los individuos mayores de 60 años denominados según el criterio de las Naciones Unidas como adultos mayores (1) han aumentado considerablemente en la última mitad de este siglo debido a un incremento en la expectativa de vida y a la disminución de los índices de natalidad. En el último Censo de Chile (2) realizado en 1992, los adultos mayores alcanzaron el 9,8 % de la población total nacional pero se estima que para el año 2020 esta cifra aumentará a un 18% (3). Estos importantes cambios en la distribución

* *Docentes del Departamento de Patología, Facultad de Odontología, Universidad de Chile.*

** *Alumna de Pregrado, Facultad de Odontología, Universidad de Chile.*

*** *Cirujano Dentista en Beca de Formación Académica, Facultad de Odontología, Universidad de Chile.*

de los grupos etáreos en la población ha promovido el estudio del nivel de salud en los adultos mayores.

En salud bucodental además de las caries y periodonciopatías, las lesiones de la mucosa oral corresponden a una patología muy importante de estudiar. La prevalencia de las lesiones de mucosa oral en la población general, incluyendo todos los grupos etáreos, ha alcanzado porcentajes variables que se encuentran en un rango entre 1,4% y 10,3% (4,5,6,7,8,9,10). Sin embargo, en los individuos mayores de 60 años la prevalencia de lesiones de mucosa oral ha alcanzado siempre valores más altos, entre un 22,8% y 48 % (11,12,13,14),

Las lesiones de la mucosa oral más prevalentes en los adultos mayores son las asociadas al uso de aparatos protésicos (13,14,15,16,17,18,19), es decir, estomatitis subprotésica, queilitis angular e hiperplasias irritativas, alcanzando valores en un rango entre un 27% y 50 % (13,14,16,17). La edad avanzada también es un factor de riesgo asociado con la aparición del cáncer oral. En Estados Unidos, más del 90 % de los individuos que presentan cáncer oral son mayores de 40 años, con una edad media de 63 años (20). En la población adulta la prevalencia de cáncer oral ha alcanzado valores entre un 0,01 % hasta un 0,04%, mientras que en los adultos mayores la prevalencia ha alcanzado valores más altos en un rango entre un 0,2% hasta un 0,4 % (21). Estos trabajos, a excepción del trabajo de Axell T. (22) son estudios de prevalencia pero que carecen de confirmación histopatológica.

Sin embargo, en la cavidad oral existen un tipo especial de lesiones, llamadas cancerizables: leucoplasia, eritroplasia y queilitis actínica que otorgan al cáncer oral una característica especial: la posibilidad de un diagnóstico precoz y un tratamiento preventivo. La leucoplasia oral ha sido descrito recientemente como "una lesión predominantemente blanca que no puede ser caracterizada como ninguna otra lesión definida con una apariencia blanca", esto corresponde al denominado diagnóstico de tipo provisional. Un diagnóstico definitivo de leucoplasia oral es realizado como resultado de la identificación y/o posibles eliminación de los supuestos factores etiológicos, y en el caso de lesiones persistentes, luego de efectuado el análisis histopatológico se

obtiene el diagnóstico definitivo (23). La leucoplasia oral constituye la más prevalente de las lesiones cancerizables y ha alcanzado valores entre 1% y 5% en diversos estudios epidemiológicos de población general (6,22,24,25,26,27), pero también porcentajes mayores, como el 11,7% descrito en población altamente expuesta al tabaco y/o a la masticación de betel (28). La capacidad de transformación maligna de la leucoplasia se ha descrito en un rango entre un 4% a un 6 % en periodos de seguimiento de 3 a 20 años (29,30).

Diversos autores han estudiado las patologías orales a través de las biopsias recibidas en centros de diagnóstico histopatológico. Las patologías analizadas han sido los tumores y quistes odontogénicos (31,32) y las lesiones orales en niños (33,34), pero no se ha realizado la descripción del total de lesiones de la mucosa oral en el grupo específico de los adultos mayores.

Debido a la alta ocurrencia e importancia de las lesiones de mucosa oral en los adultos mayores y a la ausencia de estudios epidemiológicos de prevalencia con confirmación histológica se hace necesario y es objetivo de este trabajo analizar las biopsias de lesiones de la mucosa oral recibidas en el Instituto de Referencia de Patología Oral (IREPO) de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile en este grupo etáreo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se revisaron las biopsias orales de individuos mayores de 60 años diagnosticadas en el Instituto de Referencia de Patología Oral (IREPO) de la Facultad de Odontología, Universidad de Chile entre los años 1990- 1998. Todos los tejidos de lesiones de mucosa oral fueron incluidos. Se excluyeron las lesiones óseas y de piel, los frotis de lesiones orales, las biopsias de glándulas salivales para diagnóstico de Síndrome de Sjögren y las biopsias de tejidos normales. Las biopsias recibidas se analizaron según la distribución por edad, sexo, ubicación y naturaleza biológica. Según su naturaleza biológica las lesiones fueron clasificadas en seis categorías: reaccionales, neoplasias malignas, neoplasias benignas y lesiones seudotumorales, inmunológicas, infecciosas (virales, bacterianas y por hongos), y otras. Las ubicaciones fueron categorizadas en: bermellón

del labio, mucosa labial, mejilla, vestíbulo, paladar, encía, reborde, lengua, piso de boca y otros.

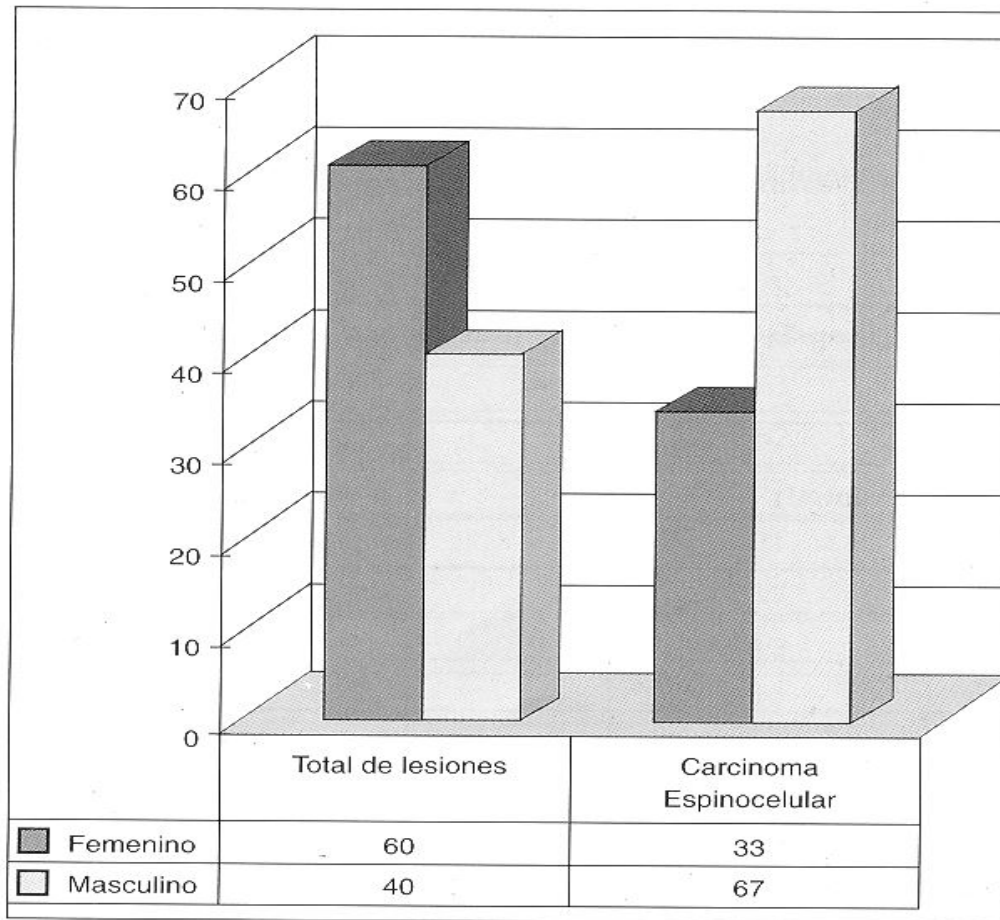
Los resultados obtenidos fueron evaluados utilizando el porcentaje como medida de resumen y la significancia estadística se evaluó utilizando el test de Chi cuadrado.

RESULTADOS

Durante los años 1990 - 1998 se recibieron 8.857 muestras para examen histopatológico en el Instituto de Referencia de Patología Oral (IREPO) de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile. 1185 biopsias fueron de adultos mayores,

es decir el 13.4%; de éstas, 912 (77%) fueron biopsias de lesiones de la mucosa oral y 277 (23%) fueron biopsias de lesiones óseas, de piel y las otras exclusiones enunciadas anteriormente. El mayor número de biopsias fue del género femenino 548 (60%), respecto a un total de 364 (40%) del género masculino, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($X^2=7.220, 191, p=0.007$). En forma individual todas las lesiones orales recibidas fueron más frecuentes en mujeres, excepto el carcinoma espinocelular que fue más frecuente en el género masculino 54 (67%) que en el género femenino 27 (33%), esta diferencia también fue estadísticamente significativa ($X^2= 21.780,1 \text{ gl.}, p = 0.000$) . (Fig.1).

Gráfico N° 1
Distribución porcentual de lesiones de la mucosa oral según género



El mayor porcentaje de biopsias recibidas correspondieron a lesiones reaccionales, alcanzando un 55.81 % (509); se incluyeron en este grupo los diagnósticos de fibroma irritativo, granuloma piogénico hiperplasias conjuntivo-epitelial, queilitis actínica y otras. El 12.39% (113) de las lesiones fueron neoplasias malignas entre las que se cuentan el carcinoma espinocelular, adenocarcinomas, linfomas y otros. El 9.43% (86) fueron neoplasias benignas y lesiones pseudotumorales como hemangiomas, lipomas y

adenomas, entre otras. El 7.24% (66) de las lesiones fueron clasificadas como infecciosas producidas por virus, bacterias u hongos. El 4.06% (37) correspondieron a lesiones inmunológicas y fueron los diagnósticos de liquen plano, pénfigo, penfigoide, úlcera oral inespecífica y lupus eritematoso; finalmente, el 11.07% (101) de las lesiones, que no podían ser clasificadas en los grupos anteriormente mencionados, fueron clasificadas como otras (Tabla 1).

Tabla N° 1

Número y porcentaje de biopsias de mucosa oral clasificadas según su naturaleza biológica

Tipo de lesiones	n	%
Reaccionales	509	55.8
Neoplasias Malignas	113	12.4
Neoplasias benignas y lesiones pseudotumorales	66	9.4
Infecciosas	66	7.2
Inmunológicas	37	4.1
Otras	101	11.1
Total	912	100

Las ubicaciones más frecuentes de las lesiones de la mucosa oral fueron mejilla (16%), lengua (14%) y reborde (13%). Tabla 2.

Tabla 2.

Biopsias de lesiones de mucosa oral según ubicación

Ubicación	n	%
Mejilla	144	16
Lengua (borde, dorso, ventral)	131	14
Reborde	119	13
Mucosa labial	107	12
Paladar	94	10
Encía	90	10
Vestíbulo	75	8
Piso de boca	58	6
Bermellón del labio	42	5
No consignada	36	4
Otras	16	2
Total	912	100

Los cinco diagnósticos histopatológicos más frecuentes que conformaron el 55% del total de biopsias de adultos mayores fueron: Hiperplasia fibrosa(26%), Carcinoma espinocelular(9%), Granuloma piogénico (7%), Hiperplasia conjuntivo-epitelial(7%) e Hiperplasia epitelial con y sin displasia (6%)(Tabla 3).

Tabla 3.

Número y porcentaje de las 5 lesiones más comunmente diagnosticadas en adultos mayores

Diagnostico histopatológico	n	%
Hiperplasia fibrosa	242	26
Carcinoma espinocelular	81	9
Granuloma piogénico	63	7
Hiperplasia conjuntivo-epitelial	62	7
Hiperplasia epitelial con o sin displasia	57	6
Total	505 / 912	55 / 100

Entre las lesiones reaccionales se observó que los diagnósticos histopatológicos más frecuentes fueron: hiperplasias fibrosas(48%), seguida por granuloma piogénico (12%) e hiperplasia conjuntivo-epitelial (12%) (Tabla 4).

Tabla 4

Número y porcentaje de biopsias de lesiones reaccionales de mucosa oral diagnosticadas en adultos mayores

Tipo histológico	n	%
Hiperplasia fibrosa	242	47.5
Granuloma piogénico	63	12.4
Hiperplasia conjuntivo-epitelial	62	12.2
Hiperplasia epitelial con y sin displasia	57	11.2
Granuloma periférico de células gigantes	21	4.1
Mucocele	17	3.3
Queilitis actínica	12	2.4
Trombo en organización	11	2.2
Ulcera traumática	9	1.8
Otros	15	2.9
Total	509	100



Entre las neoplasias malignas, la lesión predominante fue el carcinoma espinocelular que alcanzó el 72% del total de diagnósticos histopatológicos de neoplasias malignas (Tabla 5).

Tabla 5

Número y porcentaje de biopsias de neoplasias malignas de mucosa oral diagnosticadas en adultos mayores

Tipo histopatológico	n	%
Carcinoma espino celular	81	71.7
Linfoma no Hodgkin	8	7.1
Adenocarcinoma	6	5.3
Melanoma	5	4.4
Adenocarcinoma metastásico	3	2.6
Carcinoma mucoepidermoide	3	2.6
Adenocarcinoma de células acínicas	2	1.8
Carcinoma de células fusadas	2	1.8
Carcinoma adenoide quístico	1	0.9
Fibrosarcoma	1	0.9
Linfoma Hodgkin	1	0.9
Total	113	100

DISCUSIÓN

La revisión de biopsias recibidas en el Instituto de Referencia de Patología Oral (IREPO) entre los años 1990-1998, confirma la importancia de la patología de la mucosa oral (77%) en los adultos mayores. La elevada frecuencia de lesiones reaccionales como hiperplasias fibrosas(26%) e hiperplasias conjuntivo epiteliales (7%), asociadas generalmente al uso de aparatos protésicos, coincide con resultados obtenidos en estudios de prevalencia de lesiones de mucosa oral realizados en este grupo etáreo, donde las lesiones asociadas a aparatos protésicos (estomatitis subprotésica, hiperplasias y úlceras) han alcanzado porcentajes entre 27%(13) y 52%(17). Sin embargo, es importante considerar que en los estudios basados en la examinación clínica la patología oral más frecuente es la estomatitis subprotésica, alcanzado valores entre un 14% y 34,9 % (11,12,36), y que esta no requiere biopsia para su diagnóstico.

Los resultados obtenidos sugieren que no es adecuado y periódico el control de los aparatos protésicos removibles en estos pacientes. A pesar que en nuestro país estas lesiones deben ser aún más importantes y frecuentes que en los países más desarrollados debido al elevado porcentaje de individuos adultos mayores desdentados total o parcialmente. En Santiago, en el nivel socioeconómico bajo y medio-bajo el 33,8 % de los individuos son desdentados totales en ambos maxilares, mientras que el 48.6 % son desdentados parciales (ausencia de la totalidad de dientes en a lo menos un sextante de un maxilar)(35).

Sin embargo, otros factores irritativos también pueden provocar expresiones reaccionales en la mucosa oral, como la presencia de restos radiculares, caries, enfermedad periodontal y obturaciones en mal estado; entre otros. En el caso del granuloma piogénico, el tercer diagnóstico histopatológico más frecuente (7%)entre las biopsias analizadas.

cuando está ubicado en encía, se debe a irritación gingival e inflamación, generalmente junto a una mala higiene oral y/o obturaciones en mal estado, pero en otras ubicaciones está asociado etiológicamente a trauma (37).

El alto porcentaje de carcinoma espinocelular (9%), segundo diagnóstico más frecuente, demuestra la importancia de esta lesión en este grupo etáreo, cuyo promedio de edad de aparición se encuentra en los 63 años según estudios de Silverman S.(20). Sin embargo, aún más importante es que el diagnóstico histopatológico de hiperplasia epitelial con y sin displasia (6%), se haya realizado con menor frecuencia que el diagnóstico histopatológico de carcinoma, ubicándose sólo en el quinto lugar entre las lesiones más diagnosticadas, muchos de estas imágenes histológicas corresponden a leucoplasias orales. En estudios de prevalencia la leucoplasia oral, se ha observado siempre con mayor frecuencia que el carcinoma espinocelular, lo que indica que probablemente muchas de las leucoplasias que son observadas durante el examen clínico no están siendo biopsiadas en forma frecuente. El grupo de expertos en patología oral reunidos en el simposium de Uppsala, Suecia, recientemente ha recomendado que las leucoplasias que no desaparecen después de la eliminación del hábito del tabaquismo y todas aquellas de tipo idiopático deben ser biopsiadas (23), ya que la transformación maligna de la leucoplasia se ha descrito en un rango entre un 4% a un 6 % en períodos de seguimiento de 3 a 20 años (29,30).

En Chile, los estudios epidemiológicos de prevalencia de lesiones orales son escasos, encontrándose en la literatura sólo un estudio en 1967 en niños(38), lo que impide comparar los resultados obtenidos a partir del análisis de biopsias con frecuencias clínicas. Sin embargo, el alto porcentaje de biopsias de lesiones de mucosa oral recibidas respecto a lesiones óseas, además de la naturaleza biológica de las lesiones que presenta este grupo etáreo, sugiere la necesidad de realizar estudios de prevalencia de estas patologías, especialmente en este grupo etáreo en nuestro país.

RESUMEN

Los individuos mayores de 60 años (adultos mayores) presentan la mayor prevalencia de lesiones de la mucosa oral según diversos estudios epidemiológicos clínicos, pero que carecen de confirmación histopatológica, lo que hace significativo el análisis de biopsias en este grupo etáreo. Este estudio retrospectivo determina la distribución de las biopsias de lesiones de la mucosa oral por edad, sexo y naturaleza biológica, recibidas entre los años 1990 y 1998 en el IREPO de la Facultad de Odontología, Universidad de Chile. De 8.857 biopsias registradas 1185 fueron de adultos mayores (13.4 %), de éstas 912 (77%) correspondieron a lesiones de la mucosa oral. El mayor número de biopsias fue de mujeres (60%) y solo el carcinoma espinocelular fue más frecuente en hombres. Según su naturaleza biológica se distribuyeron en: 55,8% reaccionales, 12,4 % neoplasias malignas, 9,4 neoplasias benignas y lesiones pseudotumorales, 4,1% lesiones inmunológicas, 7,2% infecciosas y 11,1% otras. Los diagnósticos histopatológicos más frecuentes fueron: 26 % Hiperplasias fibrosas, 9% Carcinoma espinocelular, 7% Granulomas piogénicos, 7% Hiperplasias conjuntivo-epiteliales y 6% Hiperplasias epiteliales con y sin displasia, mientras las ubicaciones más frecuentes fueron mejilla (16%), lengua (14%) y reborde (13%).

Los resultados confirman la importancia de las lesiones de mucosa oral en adultos mayores, especialmente de las lesiones reaccionales y de las neoplasias malignas, segundas en frecuencia.

Palabras claves: biopsias, lesiones de la mucosa oral, adultos mayores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Ministerio de planificación y cooperación división social. Situación de los adultos mayores en Chile, 1996. Resultado de la encuesta de caracterización socioeconómica CASEN Santiago, Octubre 1997.
- 2.- Instituto Nacional de Estadísticas. UCENSO CHILE 1992. Ciudades, pueblos y aldeas». 1992.

- 3.- Instituto Nacional de Estadística. "Chile. Estimaciones y Proyecciones de Población por Sexo y Edad", 1997.
- 4.- Knapp M. Oral diseases in 181.338 consecutive oral examinations. *JADA* 83:1288-93, 1971.
- 5.- Ross N. y Gross E. Oral findings based on automated multiphasic health screening program. *J Oral Med.* 26:214, 1971.
- 6.- Bouquot J. Common oral lesions found during a mass screening examination. *J Am Dent Assoc* 112: 50-57, 1986.
- 7.- Kleinman DV., Swango PA. y Pindborg JJ. Epidemiology of oral mucosal lesions in United States school children:1986-1987. *Community Dent.Oral Epidemiol.*22:243-53, 1994.
- 8.- Ikeda N., Khim S., Durward C., y cols. Prevalence study of oral mucosal lesions in a selected Cambodian population. *Community Dent Oral Epidemiol* 23:49-54, 1995.
- 9.- Zain B., Ikeda N. y Razak I. A national epidemiological survey of oral mucosal lesions in Malaysia. *Community Dent Oral Epidemiol* 25: 337-85, 1997.
- 10.- Darwazeh A. y Pillai K. Oral lesions en Jordanian population. *Int Dent J* 48: 8488, 1998.
- 11.- Vigild M. Oral mucosal lesions among institutionalized elderly in Denmark. *Community Dent Oral Epidemiol* : 15: 309-13, 1987.
- 12.- Taiyeb Ali T. Razak I., Raja Latifah R. y Zain R. An epidemiological survey of oral mucosal lesions among elderly Malaysians. *Gerodontology* 12: 37-40, 1995.
- 13.- Hand J. y Whitehill J. The prevalence of oral mucosal lesions an elderly population. *J Am Dent Assoc.*111: 73-71, 1986.
- 14.- MacEntee M., Glick N. y Stolar E. Age, gender, dentures and oral mucosal disorders. *Oral Dis* 4: 32-36, 1998.
- 15.- Courier B. y Husson C. Pathologie de la muqueuse buccale chez la personne agée. *Revue D'Odonto-stomatologie* 27(1): 49-54,1998.
- 16.- Mikkonen M., Nyysosonen V., Paunio Y., Rajala M. Prevalence of oral mucosal lesions associated with wearing removable dentures in Finnish adults. *Community Dent Oral Epidemiol.* 12:191-4, 1984.
- 17.- Brauer L., Bessermann F., Frijis -Madsen B. y Brauer E. Oral Health status and needs for dental treatments in gefiatric patients in a Danish district hospital. *Communny Dent Oral Epidemiol.*14:132-5, 1986.
- 18.- Swango P. y Kleinman D. Oral Soft Tissue Disease in Geriatric Populations: An Epidemiologic Overview. En: *The effect of Aging in Oral Mucosa and Skin.* Crc Press Inc., 1994.
- 19.- Budtz-Jørgensen E. Oral muoosal lesions associated with the wearing of removable dentures. *J Oral Pathol.*10:65-80, 1981.
- 20.- Silverman S. y Gorsky M. Epidemiologic and demografic update in oral cancer: California and National data. *J Am Dent Assoc.*120: 495, 1990.
- 21.- Kleinman D., Crosset L. y Ries L. y cols. Cancer of the oral cavity and pharynx: A Statistic Review Monograph, 1973-1987. Public Healt Service U.S. Departament of Health and Human Services, Atlanta GA. 1991.
- 22.- Axéll T. Ocurrence of leukoplakia and some orther oral white lesions among 20.333 adult Swedish people. *Community Dent Oral Epidemiol.*15:46-51, 1987.
- 23.- Axéll T. Pindborg JJ, Smith CJ, Van der Waal I. Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions: conclusions of an international symposium held in Uppsala Sweden, 1994. *J. Oral. Pathol.* 25: 49-54, 1996.
- 24.- Rodríguez Y, Santana J., Sanabria J. y cols. Prevalence of oral leucoplakia in Habana city, Cuba. *Community Dent Oral Epidemiol.*: 11 :379-83, 1983.
- 25.- Goltry R. y Ayer W. Head, neck and oral abnormalities in dentists participating in

- health assesment program. JADA.112: 338-341, 1986.
- 26.- Reichart P. Mohr U. y Srisuwan S. y cols. Precancerous and other mucosal lesions related to chewing, smoking and drinking habits in Thailand: Community Dent Oral Epidemiol. 15:15260, 1987.
- 27.- Hogewind W. y van der Wall I. Prevalence study of oral leukoplakia in a selected population of 1.000 patients from Netherlands. Community Dental Oral Epidemiol.16:302-5, 1988.
- 28.- Silverman S., Bhargava K. Mani N. y cols. Malignant transformation and natural history of oral leukoplakia in 57.518 industrial workers of Guajarat, India. Cancer 38: 1790-5, 1976.
- 29.- Banoczy J. y Sugar L. Longitudinal studies in oral Leukoplakias. J Oral Pathol.1: 265, 1972.
- 30.- Waldrom C. y Shafer W. Leukoplakia revisited. A clinicopathologic study of leukoplakias. Cancer 36:1386, 1975.
- 31.- Yuk-Kwan Ch., li-Min L., Hsien-Cheng H. y col. A retrospective study of oral and maxillofacial biopsy lesions in a pediatric population from southern Taiwan. Pediatric Dentistry 20: 404-09, 1998.
- 32.- Arotiba G. A study of orofacial tumors in Nigeria children. J. Oral Maxillofac. Surg. 154:3438, 1996.
- 33.- Keszler A., Guglielmotti M.B. y Domínguez F.V. Oral pathology in children frecuece, distribution and clinical significance. Acta Odontología. Latinoamer. 5: 3948, 1990.
- 34.- Sato M., Tanaka N. y Amagasa T. Oral and maxillofacial tumours in children: a review. British journal of Oral & maxillofacial Surgery 35: 92-5, 1992.
- 35.- Pizarro V. Gamonal J., Lopez N. Causa de perdida de dientes en la población adulta de 35-44 y de 65-74 años de edad, de la región metropolitana. Rev Facultad Odontología Univ Chile. 1997, 15; 43-51.
- 36.- Axéll T. A prevalence study of oral mucosal lesions in an adult Swedish population. Odontología. Rev. 27:36,1976.
- 37.- Neville B., Damm D., Allen C., Bouquot J. Oral and Maxillofacial Pathology. 1ª ed., pág.371, Estados Unidos de América, W. B. Saunder Company, 1995.
- 38.- Witkop L. y Barros L.. Oral and Genetics studies in Chileans. I Oral Anomalies. Am J Phis Antrop 21: 15-24, 1963.