



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

**“FRECUENCIA DE ENFERMEDADES SISTÉMICAS Y CONSUMO DE
FÁRMACOS EN PACIENTES CON DESÓRDENES POTENCIALMENTE
MALIGNOS ORALES Y CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS
ATENDIDOS EN LA CLÍNICA DE MEDICINA ORAL DE LA UNIVERSIDAD DE
CHILE, ENTRE LOS AÑOS 2005-2019”**

Rodrigo Ignacio Reveco Rivera

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
CIRUJANO-DENTISTA**

TUTOR PRINCIPAL

Prof. Dra. Daniela Adorno Farias

TUTORES ASOCIADOS

Prof. Dra. Gina Pennacchiotti Vidal

**Adscrito a Proyecto FIOUCH S19-14
Santiago - Chile
2021**



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

**“FRECUENCIA DE ENFERMEDADES SISTÉMICAS Y CONSUMO DE
FÁRMACOS EN PACIENTES CON DESÓRDENES POTENCIALMENTE
MALIGNOS ORALES Y CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS
ATENDIDOS EN LA CLÍNICA DE MEDICINA ORAL DE LA UNIVERSIDAD DE
CHILE, ENTRE LOS AÑOS 2005-2019”**

Rodrigo Ignacio Reveco Rivera

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
CIRUJANO-DENTISTA**

TUTOR PRINCIPAL

Prof. Dra. Daniela Adorno Farias

TUTORES ASOCIADOS

Prof. Dra. Gina Pennacchiotti Vidal

**Adscrito a Proyecto FIOUCH S19-14
Santiago - Chile
2021**

AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas que acuden a mi mente al momento de redactar estas líneas. Sin embargo, quiero dirigir estas palabras a quienes conformaron parte de mi trayectoria y pudieron contribuir en estos años de universidad.

En primer lugar, quiero agradecer la comprensión, motivación y guía de mis profesoras tutoras con mi proceso de cierre y la elaboración de esta investigación. A la Dra. Gina Pennacchiotti por invitarme a formar parte de este proyecto, y por su cercanía y empatía desde que fue mi docente en 4to año; a la Dra. Daniela Adorno cuyo rol de guía constante, optimismo y motivación me encausaron cuando sentía que perdía dirección. Además, agradezco a la Dra. Andrea Paula-Lima con quién comencé mi viaje en la investigación y a la Dra. Iris Espinoza, docente con la cual me sumergí en esa área durante gran parte de mi estadía en pregrado, y que se convirtió en un gran referente para mí. A todas ellas les guardo una profunda admiración y respeto.

Otra mujer a la que debo mi mayor agradecimiento es a mi madre, Nancy. Sin duda su perseverancia, amor y cuidado permitieron que encontrara las herramientas para poder desarrollarme y convertirme en el ser humano que soy y que seguiré descubriendo. Algo que siempre destacaré fue permitirme explorar mi mente y buscar mi propio criterio en la vida. También agradecer otras personas de mi familia: mis padrinos Alicia y Luis, a mi primo Esteban, a Jeannette y mis abuelos; personas que me entregaron cariño, apoyo y cuidado incondicional.

A Deric y Katherine, amigos que mantengo desde el colegio y con quienes sigo y seguiré creciendo. A Constanza, mi primera gran amiga en la universidad y con quien pude ser yo mismo aun cuando no lo sabía; una gran persona con la cual compartí acontecimientos que marcaron esta etapa de mi vida y aquellos que vendrán. A Karina y Katherine, compañeras que conocí en los laboratorios en primer año y que se convirtieron en dos grandes amigas, con quienes descubrí y descubro otras formas de ver y vivir la vida, un apoyo inconmensurable que atesoro enormemente. A Pamela, por introducirme al CCEO y a la universidad, una amiga

a quién respeto y guardo mucho cariño. Y a Andrea, por ser mi compañera en la mayoría (por no decir todas) de las clínicas de la carrera; una gran profesional que tuve el placer de conocer y compartir.

Por último, quiero agradecer a los docentes y funcionarios que compartieron su conocimiento conmigo. Al TIP y al CCEO, organizaciones que contribuyeron enormemente en mi desarrollo profesional y cuya visión comparto y defiendo acérrimamente. Al Dr. Echeverría, Dr. Cox, Dra. Sepúlveda, Jeannette, Paulina y María Paz; parte del equipo dental del CESFAM “Cristo Vive” con quienes aprendí a reconocer y valorar las habilidades que poseía, por permitirme explorar sus conocimientos y llegar a conocerlos. Y a Rina, una gran profesional y ser humano quien como un faro apareció en momentos de socorro y alumbró esos días grises permitiéndome llegar hasta este momento.

A todos ellos les agradezco por contribuir de una forma u otra a la persona que soy actualmente y que busca con ansias ser parte del cambio que se requiere para y con la salud oral en este país.

ÍNDICE

Resumen	
Introducción	1
Marco teórico	3
Carcinoma Oral de Células Escamosas	
Epidemiología	3
Factores de riesgo	5
Presentación clínica e histopatológica	5
Carcinoma Verrucoso	6
Desórdenes Potencialmente Malignos Orales	7
Leucoplasia	8
Eritroplasia	9
Liquen Plano Oral	10
Lesiones Liquenoides Orales	10
Queilitis Actínica	11
Displasia Epitelial Oral	11
Riesgo de malignización de los DPMO	13
Factores de riesgo	15
Epigenética	15
Factores que contribuyen a la desregulación epigenética	16
Hipótesis y Objetivos	20
Materiales y Métodos	21
Resultados	25
Análisis global	25
Caracterización de pacientes de la muestra	25
Frecuencia de enfermedades sistémicas	28
Frecuencia de uso de fármacos	32
Frecuencia de lesiones elementales	35
Simultaneidad de consumo de alcohol y/o tabaco	40
Discusión	42
Conclusión	53

Referencias	55
Anexos y apéndices	72
Ficha Clínica Medicina Oral	72
Consentimiento Informado	77
Formulario solicitud examen histopatológico	79
Carta de aprobación del Comité de Ética	80

RESUMEN

Introducción: El carcinoma oral de células escamosas (COCE) corresponde al 90% de los carcinomas de la cavidad oral. Los desórdenes potencialmente malignos orales (DPMO) son un conjunto de afecciones de la mucosa oral con riesgo elevado de malignización. Se asume que los factores de riesgo son similares para COCE y DPMO. Las enfermedades sistémicas y el uso de fármacos se relacionan con alteración de las vías epigenéticas sugiriendo una posible asociación con el desarrollo del cáncer oral. El objetivo de esta investigación es describir la frecuencia de patologías sistémicas y consumo de fármacos en pacientes con diagnóstico de DPMO y carcinoma oral atendidos en la Clínica de Medicina Oral de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, entre los años 2005 a 2019.

Material y métodos: Correspondió a un estudio descriptivo, observacional y de corte transversal. La muestra se obtuvo a través de la revisión de fichas clínicas de pacientes atendidos en la CMO durante los años 2005 y 2019, con diagnóstico de DPMO, COCE o Carcinoma Verrucoso (CV) que cumplieren los criterios de inclusión y exclusión. El análisis se realizó mediante estadística descriptiva en el software computacional Stata® 12.0.

Resultados: 2.609 pacientes fueron atendidos en el período comprendido, de estos un 10% fue diagnosticado con algún DPMO y un 2% con COCE/CV. El Liquen Plano Oral (LPO), Leucoplasia (LO) y COCE fueron los más frecuentes. 70,3% presentó comorbilidades sistémicas, siendo la hipertensión arterial, diabetes y depresión las más comunes; 62,9% consumía fármacos con mayor uso de antihipertensivos, AINEs e hipoglicemiantes. El diagnóstico histopatológico con mayor frecuencia de enfermedades sistémicas y consumo fármacos asociados fue COCE, con un 77,4 y 69,8% respectivamente.

Conclusiones: La alta prevalencia de enfermedades sistémicas y consumo de fármacos asociados en pacientes con COCE podría sugerir alteraciones epigenéticas similares y/o simultáneas. No obstante, es necesario realizar estudios prospectivos para validar si existe asociación entre estas variables.

INTRODUCCIÓN

El término neoplasia hace referencia a crecimientos anómalos y casi autónomos de los tejidos. En cuanto a las neoplasias malignas, estas se comportan de manera agresiva incluyendo destrucción, invasión y diseminación hacia otros tejidos (Mitchell y cols., 2012). Dentro de estas patologías se encuentra el cáncer de cabeza y cuello, el cual fue el séptimo cáncer con mayor incidencia en 2020 (Ferlay y cols., 2020) con una relación entre hombres y mujeres de 3:1 (Wild y cols., 2020). En estos se incluye el cáncer oral y de labio que corresponde al sexto tipo de neoplasia maligna más común en el mundo; de los cuales el 90% corresponde a carcinoma oral de células escamosas (COCE). Este suele ser más prevalente entre la quinta y sexta décadas de vida y generalmente es asociado a factores de riesgo como el consumo de tabaco y/o alcohol (Sloan y cols., 2017).

Según la base de datos GLOBOCAN en 2020, la distribución geográfica de los cánceres bucales y de labio tiende a estar más concentrada en regiones del sudeste asiático y Asia meridional. Mundialmente la incidencia de estas neoplasias fue de 4,1 y la tasa de mortalidad fue de 1,9 por 100.000 habitantes, afectando más a hombres que mujeres en una proporción de 2:1 (Sung y cols., 2021). En Chile, según un estudio de 2011, el COCE afecta más a hombres que mujeres en una proporción de 2,8:1 y su mortalidad corresponde al 1% de todos los cánceres del país (Bórquez y cols., 2011). Se ha documentado que la tasa de sobrevida a los 5 años corresponde a un 33,9% y que esta disminuía en pacientes mayores a 55 años (Maraboli-Contreras y cols., 2018). La baja tasa de sobrevida se debe al diagnóstico tardío en etapas avanzadas del COCE y la presencia de sintomatología leve o nula (Neville y cols., 2016).

Un examen oral acucioso y periódico sumado a la detección de lesiones previamente conocidas como “precursoras de cáncer” y de los factores de riesgo, contribuyen a la detección precoz de esta enfermedad (Ganesh y cols., 2018; Momares y cols., 2014). Estas lesiones pueden expresarse como lesiones elementales, las que corresponden a alteraciones morfológicas esenciales que manifiestan procesos patológicos de la

mucosa o piel, pudiendo ser lesiones elementales primarias (que aparecen *de novo* sobre mucosa o piel normal) o secundarias (derivan de una alteración previa) (Lanza & Pérez, 2014). Dentro de los términos utilizados semiológicamente para describir el aspecto general de estas lesiones se incluyen los de mácula, pápula, placa, nódulo, vesícula, ampolla, erosión, costra, ulceración o atrofia. Si bien esta terminología no explica su etiología o proceso fisiopatológico, sirve como herramienta para el diagnóstico y guía entre profesionales de la salud (Bologna y cols., 2016).

Los desórdenes potencialmente malignos orales (DPMO) son lesiones que pueden desarrollar cáncer (Reibel y cols., 2017). Los DPMO presentan un amplio rango de características clínicas siendo estas homogéneas o no homogéneas, múltiples o únicas, con variaciones en el color, superficie, tamaño y bordes (Speight y cols., 2018). Estas lesiones presentan un curso clínico impredecible, existiendo la posibilidad de transformación maligna, mantenerse o remitir (Farah y cols., 2019). Comúnmente se ha asumido que los factores de riesgo para los DPMO son similares a los del COCE, sin embargo, se ha reportado casos donde estos factores etiopatológicos no han sido identificables o son desconocidos (Dionne y cols., 2015; Reibel y cols., 2017). Actualmente, la epigenética, que corresponde a cambios heredables ocurridos en la expresión génica, ha sido incluida en el estudio de la evolución de los DPMO (Ushijima & Zdenko, 2020).

Individuos diagnosticados con DPMO/COCE presentan una edad promedio avanzada, teniendo poco conocimiento de las enfermedades asociadas y/o uso de fármacos. Se ha señalado una frecuencia del 60,5% de enfermedades sistémicas asociadas a DPMO, siendo la hipertensión arterial y diabetes mellitus las más comunes (Aitken-Saavedra y cols., 2017). La presencia de enfermedades sistémicas y el uso crónico de fármacos asociados estaría relacionado con la alteración de las vías de señalización epigenética teniendo un rol principal en la carcinogénesis (El-Sakka y cols., 2018; Jithesh y cols., 2013; Mascolo y cols., 2012; Rapado-González y cols., 2019; Sarode y cols., 2019). Es por esto por lo que, dado a la ausencia de esta información en los estudios, es que se realizará una caracterización de frecuencia de consumo de fármacos y/o presencia de enfermedades sistémicas en pacientes diagnosticados con DPMO/COCE.

MARCO TEÓRICO

Carcinoma Oral de Células Escamosas

Epidemiología

El COCE es una neoplasia maligna del epitelio plano estratificado de la mucosa oral, el cual puede producir proliferación destructiva local y metástasis. Es más frecuente en la 5ta y 6ta década de vida y corresponde a más del 90% de los cánceres de cabeza y cuello. Su análisis estadístico suele ser dificultoso debido a que tiende a ser agrupado con otros cánceres orales, como cáncer de faringe (Neville y cols., 2016; Sloan y cols., 2017).

La distribución geográfica del cáncer oral tiende a concentrarse en regiones de alto riesgo como Asia Centro-Sur y Melanesia, según indicó la base de datos del Global Cancer Observatory: Cancer Today (GLOBOCAN) en 2020. En el mismo año, bajo el mismo proyecto de la International Association of Cancer Registries (IACR), se indicó que la incidencia global de cáncer oral y de labio fue del 2% con 377.713 casos (Sung y cols., 2021). Por otro lado, el país con mayor cantidad poblacional con casos nuevos para ambos sexos y de todas las edades, fue India con 135.929 casos siendo la 6ta y 7ta década de vida con mayor incidencia para ambos sexos; dicho país también fue el mayor en número de prevalencia en 5 años con 300.413 casos activos, seguidos de China y Estados Unidos (Ferlay y cols., 2020). Cabe mencionar que en los últimos años se ha reportado cada vez más casos en población joven menor a 45 años, particularmente en hombres profesionales (Chaturvedi y cols., 2013; Warnakulasuriya & Greenspan, 2020).

En cuanto a la incidencia por sexo, según la tasa de incidencia ajustada por edad (TIAE), demostró ser mayor en hombres que en mujeres en una razón aproximada de 3:1 por cada 100.000 habitantes. El país con la incidencia más alta para ambos sexos según la TIAE fue Papúa Nueva Guinea con 22,2 hombres y 11,9 mujeres por cada 100.000 habitantes (Sung y cols., 2021).

La tasa de mortalidad del cáncer oral no ha mostrado mejorías en el último tiempo, siendo esta superior al 50% de los casos a los 5 años (Warnakulasuriya, 2009). En

un estudio retrospectivo que analizó los datos recopilados por el Global Burden Disease (GBD) entre los años 1990 y 2017, utilizando la tasa de mortalidad ajustada por edad (TMAE), describió que esta se ha mantenido estable a través de los años, en un promedio de 2,42 por cada 100.000 habitantes, por otro parte, la tasa de mortalidad por cáncer oral entre 1990 a 2017 ha incrementado en un 98,7%, siendo mayor en países como Emiratos Árabes Unidos, Qatar, Taiwán y China (Ren y cols., 2020). Mundialmente, el número de muertes por cáncer oral y de labio fue del 1,8% de todos los cánceres en 2020 (Sung y cols., 2021).

En Chile, un estudio que data del año 2005, planteó que el cáncer oral y faríngeo correspondía al 1,6% de todos los cánceres (Riera & Martínez, 2005); desde esa fecha a la actualidad no existen estudios a nivel nacional sobre incidencia y prevalencia de cáncer oral (Morales y cols., 2020). Según el proyecto GLOBOCAN, que se basó en registros a nivel regional del país, indicó una incidencia del cáncer oral de 0,54% de todos los cánceres y una prevalencia de 4,53 casos por cada 100.000 habitantes (Ferlay y cols., 2020).

Al igual que la tendencia mundial, Chile presentó una incidencia estimada de 3,2 en hombres y 1,2 en mujeres por cada 100.000 habitantes entre los años 2003 a 2007 (Santelices y cols., 2016). Otro estudio indicó que el COCE afecta en mayor proporción a hombres que mujeres, en una razón de 2,8:1 y que su mortalidad corresponde al 1% de todos los cánceres en el país (Bórquez y cols., 2011), similar a otro estudio en donde se indicó una TMAE de 0,85 por cada 100.000 habitantes difiriendo según región y sexo, siendo los 68 años la edad promedio aproximada de muerte por COCE (Candia y cols., 2018).

Según algunos autores, la sobrevida en Chile a los 5 años es del 46% al 56,9% (Santelices y cols., 2016), sin embargo, un estudio más reciente del Servicio de Biopsias de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile señaló que la tasa de supervivencia luego del diagnóstico es menor a la anteriormente reportada en el país, siendo 48,3% a los 2 años y 33,9% a los 5 años. Asimismo, la supervivencia disminuía en pacientes de 55 años o más ($p=0,003$) y no existía correlación con el género ($p=0,659$) (Maraboli-Contreras y cols., 2018).

Factores de riesgo

Se ha indicado que la causa de COCE es multifactorial. El efecto combinado de factores endógenos y exógenos serían promotores de malignidad, ya que no es posible identificar a un factor que por sí solo desencadene la carcinogénesis (Neville y cols., 2016).

Los factores de riesgo extrínsecos incluyen el uso de tabaco, el cual es el principal factor de riesgo (Sloan y cols., 2017). Se ha indicado que el tabaco para masticar o inhalar posee sustancias que se relacionan directamente con un elevado riesgo de desarrollo de cáncer oral, sin embargo, se ha reportado que sin importar la presentación del tabaco, su consumo desencadena algún grado de daño en el ADN (Instituto Nacional del Cáncer [NIH], 2017). El segundo factor relevante es el consumo de alcohol, el cual aumenta el riesgo de cáncer oral, siendo el consumo simultáneo de alcohol y tabaco un factor de riesgo multiplicado (Warnakulasuriya & Greenspan, 2020). Otros factores exógenos reportados son la exposición solar prolongada (en cáncer de labio) y el masticar betel con o sin tabaco (Sloan y cols., 2017).

Dentro de los factores intrínsecos podemos identificar el bajo consumo de frutas y verduras en la dieta, deficiencias vitamínicas, inmunosupresión, microflora oral que podría interactuar con el tabaco y alcohol y la presencia de virus oncogénicos (Neville y cols., 2016; Sloan y cols., 2017). El rol de virus oncogénicos, como lo es el Virus Papiloma Humano (VPH) ha sido ampliamente reportado en el carcinoma orofaríngeo de células escamosas, no obstante, actualmente se ha debatido su rol en el desarrollo de cáncer oral. Estudios han indicado que cánceres de la base de la lengua y tonsilas, positivos para VPH, son entidades distintas tanto clínica, molecular, histopatológica y epidemiológicamente del cáncer de orofaringe (Warnakulasuriya & Greenspan, 2020). También se ha reportado alta prevalencia del Virus Epstein-Barr (VEB) en biopsias de la cavidad oral de pacientes previamente diagnosticados con COCE (Pennacchiotti y cols., 2020)

Presentación clínica e histopatología

El COCE posee una presentación clínica variada, pudiendo ser una lesión exofítica irregular (papilar o verruciforme), endofítica (úlceras de bordes indurados),

leucoplásica, eritroplásica o eritroleucoplásica; suele ser asintomática, no obstante, en estadios avanzados puede presentar síntomas (Neville y cols., 2016). Esta neoplasia tiene el potencial de afectar cualquier región de la cavidad oral, aun así, sus ubicaciones intraorales más frecuentes (en orden decreciente) son: lengua, piso de boca, encía, mucosa alveolar, cara interna de labio y paladar duro; siendo la úlcera la presentación más común en lengua y la leucoplasia o eritroplasia para el piso de boca (Neville y cols., 2016; Sloan y cols., 2017).

Histopatológicamente presenta una proliferación de células epiteliales atípicas, pleomórficas, con células grandes con citoplasma rosado, puentes intercelulares prominentes, presencia de perlas de queratina, creciendo en forma de nidos, cordones o islas; y con un grado de diferenciación denominado bien, moderado o pobremente diferenciado; siendo bien y moderado la presentación más frecuente (Sloan y cols., 2017). Estos grados pueden relacionarse directamente con el pronóstico y con la capacidad de respuesta a la quimioterapia (Warnakulasuriya & Greenspan, 2020).

Carcinoma Verrucoso

Corresponde a una variante histológica bien diferenciada y con limitación metastásica e invasiva del COCE. Se presenta como una lesión exofítica de lento crecimiento y diseminación lateral (Sloan y cols., 2017; Warnakulasuriya & Greenspan, 2020). Se ha reportado su desarrollo en cavidad oral, laringe, piel, región cervicouterina, vejiga, zona ano-rectal, zona genital y esófago. Dentro de la cavidad oral representa menos del 1 al 16% de todos los COCE y suele ubicarse en encía, mucosa alveolar, mucosa yugal, lengua y paladar. Es más prevalente en hombres entre la 6ta y 7ma décadas de vida y se relaciona al consumo de tabaco para masticar o inhalar y la combinación de estos con alcohol (Neville y cols., 2016; Rekha & Angadi, 2010).

Histopatológicamente presenta acantosis celular, extensa queratinización, proyecciones epiteliales invaginadas hacia el tejido conectivo, carece de atipia celular y suele presentar un alto infiltrado celular inflamatorio en el corion subyacente. Se recomienda la biopsia incisional en distintas regiones debido a la heterogeneidad de la lesión dado a la variedad de diagnósticos que pueden ser identificados (Adorno-Farias y cols., 2010; Neville y cols., 2016).

El tratamiento principal es la escisión quirúrgica. Presenta un aproximado del 90% de mejora a los 5 años de la cirugía y se ha reportado una recurrencia del 30 al 50% de los casos, sin embargo, presenta buen pronóstico con la exéresis completa del tumor. Se ha reportado a la radioterapia como un tratamiento opcional (Neville y cols., 2016; Rekha & Angadi, 2010)

Desórdenes potencialmente malignos orales

La Organización Mundial de la Salud (OMS) describe a los DPMO como presentaciones clínicas que conllevan el riesgo de desarrollar cáncer en la cavidad oral, siendo en una lesión precursora clínicamente identificable o en mucosa oral clínicamente normal (Reibel y cols., 2017). El diagnóstico de DPMO puede indicar un aumento del riesgo para el desarrollo de cáncer en cualquier área de la cavidad oral, siendo indicadores de riesgo y no solo predictores sitio-específicos (Warnakulasuriya y cols., 2007).

La presentación clínica de los DPMO es amplia pudiendo mostrar variaciones en el color (blanco, rojo o rojo con blanco), variaciones en la superficie (homogéneas: placas lisas o irregulares; no homogéneas: verrucosa, nodular, moteada, granular o ulcerada), variaciones en la extensión (única o múltiple) y variaciones en el tamaño (Dost y cols., 2013; Farah y cols., 2014; Warnakulasuriya, 2018). Estas lesiones o condiciones pueden desarrollarse en cualquier sitio anatómico de la cavidad oral y tener un curso clínico impredecible con regresión, progresión o mantención de las lesiones (Dost y cols., 2013; Farah y cols., 2019).

Dentro de los diagnósticos clínicos de estas lesiones podemos encontrar a la Leucoplasia Oral (LO), Leucoplasia Verrucosa Proliferativa (LVP), Leucoeritroplasia (LE), Eritroplasia Oral (EO), Fibrosis Oral Submucosa (FOS), Liquen Plano Oral (LPO), Queilitis Actínica (QA), Queratosis del tabaco sin humo, lesiones del paladar asociadas a fumadores invertidos, Disqueratosis Congénita (DC), Lupus Eritematosos Discoide (LED), Glositis Sifilítica y Candidiasis Crónica Hiperplásica (Reibel y cols., 2017; Warnakulasuriya, 2018). En el año 2020, en un workshop realizado en el Collaborating Centre for Oral Cancer de la OMS, se realizó una actualización de los DPMO en donde fueron añadidas las Lesiones Liquenoides Orales (LLO) y las manifestaciones orales

relacionadas a la Enfermedad Crónica de Injerto Contra Huésped (ECICH) debido a la suficiente evidencia relacionada al aumento de riesgo de cáncer oral en pacientes diagnosticados con estas lesiones (Warnakulasuriya y cols., 2021).

La prevalencia de los DPMO, reportada en una revisión sistemática con metaanálisis de estudios observacionales de casos confirmados en adultos >18 años (diagnóstico clínico e histopatológico), fue del 4,47%. La prevalencia de FOS fue del 4,96%, la leucoplasia tuvo una prevalencia del 4,11% siendo esta subdividida en leucoplasia homogénea con 1,98% y la no-homogénea un 0,16%; la prevalencia de eritroplasia fue del 0,17% y la QA de un 2,08%. La prevalencia de los DPMO en Sudamérica y el Caribe fue del 3,93% (Mello y cols., 2018). En Chile existen pocos estudios epidemiológicos sobre DPMO a nivel nacional, no obstante, en un estudio realizado en dos Universidades de la Región de Valparaíso indicó una prevalencia de 1,7% para LO y LPO (Cordero y cols., 2020), similar a lo reportado en un estudio realizado en Santiago en población adulta mayor, en el cual se observó un 2,1% de prevalencia de LPO y un 1,7% de LO (Espinoza y cols., 2003). En un estudio realizado en la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, considerando solo a los pacientes con diagnósticos de DPMO atendidos en la Clínica de Medicina Oral se reportó al LPO como la lesión más prevalente con un 45%, LO con 36%, EO con un 3% y la QA con un 16% (Aitken-Saavedra y cols., 2017)

Leucoplasia

Corresponden a placas preponderantemente blancas situadas en la cavidad oral, que conllevan un riesgo cuestionable de evolución a cáncer y no se desprenden al raspado (Warnakulasuriya, 2018). Su diagnóstico es meramente clínico y debe realizarse un diagnóstico diferencial con aquellas lesiones o desórdenes de las mismas características que no conlleven riesgo de malignización a cáncer como, por ejemplo: Queratosis Friccional, Leucoedema, Nevo Blanco Esponjoso, Leucoplasia Pilosa, entre otros (Warnakulasuriya & Greenspan., 2020). Histopatológicamente las LO pueden presentar atrofia o hiperplasia epitelial con o sin hiperqueratosis, displasia epitelial o carcinoma (Farah y cols., 2019).

La LO es asintomática y corresponde a un hallazgo clínico, siendo más frecuente en

hombres entre la 5ta a 8va décadas de vida (Mello y cols., 2018). Dentro de los factores de riesgo reportados se encuentran el consumo de tabaco (fumado o masticado), alcohol y la mezcla de betel, por otro lado, la causa de algunas leucoplasias son idiopáticas (Warnakulasuriya & Greenspan, 2020). Los sitios más frecuentes corresponden a borde lateral de lengua y piso de boca, aunque en población asiática se ha observado más en mucosa yugal y fondo de vestíbulo debido al consumo de betel (Warnakulasuriya, 2018).

Clínicamente la LO puede presentarse como homogénea o no homogénea. Siendo la homogénea uniformemente blanca y de superficie lisa, y las no homogéneas pueden presentar una coloración mixta blanco con rojo (Leucoeritroplasia), nodular (Leucoplasia Nodular) o una superficie exofítica y corrugada (Leucoplasia Verrucosa) (Farah y cols., 2019; Warnakulasuriya & Greenspan, 2020).

Un tipo especial de LO no homogénea es la LVP, una variante agresiva, la cual se caracteriza por ser multifocal, que crece con el tiempo y se asocia a un mayor riesgo de COCE, con un 70% de malignización a cáncer invasor (Reibel y cols., 2017). Puede presentarse como una lesión tipo placa focal o multifocal o con una superficie verrucosa y exofítica; es cuatro veces más frecuente en mujeres y en mayores de 60 años y debido a su comportamiento progresivo, su diagnóstico suele ser retrospectivo (Gillenwater y cols., 2014; Reibel y cols., 2017).

Eritroplasia

Es definida como una lesión solitaria tipo placa, cuya coloración es predominantemente rojiza brillante y que no puede ser caracterizada como alguna otra condición o lesión (Warnakulasuriya y cols., 2021).

Clínicamente presenta bordes irregulares, pero límites definidos y su superficie puede ser granular, suelen ser sintomáticas y presentar sensibilidad al tacto o ante alimentos picantes. Su presentación solitaria constituye un signo para diferenciarla de otras lesiones o condiciones orales como la Candidiasis Eritematosa, Liquen Plano Erosivo, Penfigoide, Lupus Eritematoso Discoide, etc. (Warnakulasuriya & Greenspan, 2020). Los sitios de ubicación más frecuentes son piso de boca, paladar blando y lengua

(Neville y cols., 2016).

Histopatológicamente las eritroplasias se diagnostican en la gran mayoría de los casos como COCE o displasias de alto grado, dado a su diagnóstico clínico tardío (Warnakulasuriya y cols., 2021).

Liquen Plano Oral

Es una condición inflamatoria mucocutánea de carácter crónico que es modulada inmunológicamente (Neville y cols., 2016a). En mucosa oral, las lesiones se presentan generalmente como una red queratótica en forma de estrías blancas múltiples, simétricas y bilaterales; clínicamente puede ser dividido en varios subtipos: reticular, lineal, anular, papular, tipo placa, atrófico, ulcerativo y bulloso (menos frecuente), pudiendo coexistir más de un subtipo simultáneamente (Warnakulasuriya, 2018).

Las ubicaciones más frecuentes de este DPMO son mucosa yugal, dorso de lengua y raramente en paladar y piso de boca (Warnakulasuriya & Greenspan, 2020). El subtipo más común en el LPO reticular que se observa como líneas solevantadas entrelazadas que forman un enrejado (Warnakulasuriya, 2018); generalmente son asintomáticas a excepción de los subtipos atrófico y ulcerativo (Warnakulasuriya & Greenspan, 2020).

La biopsia y el examen histopatológico se recomiendan para realizar el diagnóstico definitivo para diferenciarlo de LLO o LED. Además, el estudio microscópico contribuye a identificar la presencia de displasia epitelial o malignidad (Warnakulasuriya, 2018). Actualmente estudios señalan la capacidad de malignización del LPO, sin embargo, no existen criterios para predecir su grado de riesgo de carcinogénesis (Fitzpatrick y cols., 2014)

Lesiones Liquenoides Orales

Son lesiones blancas y rojas que presentan estriaciones en la mucosa oral, con características clínicas e histopatológicas similares al LPO, sin embargo, suelen ser unilaterales o asimétricas. Clínicamente presenta tres subtipos: aquellas relacionadas a una restauración odontológica (principalmente amalgama), reacción

liquenoide por drogas y lesiones por ECICH (Warnakulasuriya y cols., 2021; Warnakulasuriya & Greenspan, 2020).

El diagnóstico de estas lesiones se realiza en conjunto con la historia clínica, examen clínico, test de reacción de hipersensibilidad a materiales dentales (en caso de ser indicado) e histopatología (Fitzpatrick y cols., 2014; González-Moles y cols., 2019). Estudios recientes han indicado que estas lesiones poseen un riesgo similar de malignización que el LPO, por lo que fue añadido dentro de los DPMO en 2020 (Warnakulasuriya y cols., 2021).

Queilitis Actínica

Es una condición inflamatoria crónica del labio producida por la exposición prolongada ante rayos solares (principalmente radiación UV). Generalmente afecta al bermellón y piel del labio inferior, y ocurre con mayor frecuencia en hombres de tez clara (Warnakulasuriya, 2018).

La QA suele presentarse como una lesión solitaria y blanquecina acompañada de costras, sequedad, descamación o eritema con manchas blanquecinas (moteada) (Warnakulasuriya, 2018), por otro lado, se ha descrito en población de Brasil la presencia de lesiones multifocales con atrofia, moteadas y fisuradas (de Oliveira-Ribeiro y cols., 2014)

Al estudio histopatológico suele observarse hiperplasia o atrofia epitelial, alteración en la maduración, queratinización, atipia, aumento en la actividad mitótica, degeneración del colágeno de la lámina basal acompañado de vasodilatación y elastosis. El diagnóstico es confirmado con la biopsia para evaluar el grado de displasia epitelial que podría presentar el tejido (Warnakulasuriya y cols., 2021).

Displasia Epitelial Oral (DEO)

La decisión de realizar una intervención quirúrgica (biopsia) o realizar control y seguimiento de las lesiones, se basa en los factores de riesgo que puedan presentar los pacientes y en las características clínicas de los DPMO como color y homogeneidad que se asocian con mayor o menor riesgo de displasia del tejido (Dost y cols., 2013). La correlación clínico-histopatológica sigue siendo el parámetro más

relevante para predecir la progresión cancerígena de dichas lesiones (Pereira y cols., 2011).

La DEO corresponde a un rango de cambios citológicos y estructurales de las células epiteliales, provocado por una acumulación de cambios genéticos asociándose con un riesgo aumentado de progresión a cáncer (Reibel y cols., 2017). El sistema de clasificación citológico y estructural publicado por la OMS es usado para diagnosticar las DEO, basando el diagnóstico en cambios citológicos o estructurales solamente (Tabla 1.)

Tabla 1. Criterios diagnósticos para Displasia Epitelial.

Cambios estructurales	Cambios citológicos
Estratificación epitelial irregular.	Variación anormal en el tamaño del núcleo (anisonucleosis)
Pérdida de la polaridad de las células basales.	Variación anormal en la forma del núcleo (pleomorfismo nuclear)
Papilas epiteliales en forma de gota.	Variación anormal en el tamaño celular (anisocitosis)
Aumento del número de figuras mitóticas.	Variación anormal en la forma celular (pleomorfismo celular)
Figuras mitóticas superficiales anormales.	Aumento en la relación núcleo-citoplasma.
Queratinización prematura en células simples (disqueratosis)	Figuras mitóticas atípicas.
Perlas de queratina entre las papilas epiteliales.	Aumento del tamaño y número de nucléolos.
Pérdida de la cohesión celular epitelial.	Hipercromasia.

Nota: (Reibel y cols., 2017)

El sistema de clasificación comúnmente más usado es el establecido por la OMS, el que indica tres grados de severidad donde primeramente se observan los cambios estructurales y luego los cambios citológicos. Los tres grados corresponden a displasia leve, moderada y severa (Warnakulasuriya & Greenspan, 2020). Por otro lado, debido a la subjetividad del sistema de graduación de displasias epiteliales, se ha propuesto la utilización de un sistema binario para el diagnóstico de displasias en alto o bajo grado, no obstante, se recomienda el uso de conjunto de ambos sistemas (Reibel y cols., 2017; Warnakulasuriya & Greenspan, 2020)

La displasia leve corresponde a los cambios estructurales y la atipia celular cuando están limitados al tercio basal del epitelio oral, la displasia moderada es diagnosticada cuando cualquier cambio estructural se extiende al tercio medio del epitelio, en caso de coexistir atipia celular marcada se diagnosticará como displasia severa en cambio, si presenta atipia celular leve se clasificará como displasia moderada. Por último, la displasia severa presenta cambios hasta el estrato superior del epitelio, generalmente acompañado con pleomorfismo nuclear y alteración en los nucléolos (Reibel y cols., 2017; Warnakulasuriya & Greenspan, 2020). La severidad de la displasia posee un valor pronóstico importante en cuanto al riesgo y tiempo de transformación maligna de los DPMO (Warnakulasuriya y cols., 2011).

Riesgo de malignización de los DPMO

En una revisión de 2018, se indicaron características clínicas e histológicas que indican un mayor riesgo de progresión a cáncer en los DPMO, con el fin de establecer un enfoque de evaluación de riesgo en cada paciente. Entre estos se mencionaron con una fuerte asociación: lesiones >200 mm², no homogéneas, rojas o moteadas, ubicadas en piso de boca o lengua y con displasia severa. Mediana asociación: género femenino, >50 años, presencia de VPH-16, aneuploidía del ADN y pérdida de la heterocigosidad (Speight y cols., 2018).

Se ha documentado una mayor predicción en el riesgo de malignización de LO en pacientes de género femenino, mayores de 60 años, que consumen alcohol, cuya lesión se ubica en borde lateral de lengua, piso de boca o triángulo retromolar, es una leucoplasia no homogénea, que presentan infección por *Candida albicans* y aneuploidía del ADN (Dost y cols., 2013; Farah y cols., 2019).

Un estudio retrospectivo de cohorte indicó una relación estadísticamente significativa entre el grado de displasia y el rango de malignización de LO con un 32,2% en displasia severa, no obstante, un 39,6% de los carcinomas diagnosticados provinieron de LO biopsiadas sin displasia. Por ende, se enfatizó en la realización de biopsias en toda LO sin importar su apariencia clínica (Chaturvedi y cols., 2020).

Según tres revisiones sistemáticas, el LPO presenta un potencial de riesgo de

malignización del 1,1% (Aghbari y cols., 2017), 1,14% (González-Moles y cols., 2019) y 1,09% (Fitzpatrick y cols., 2014), se señala además realizar la diferenciación con las LLO, pues presentan una tasa de malignización mayor del 2,5% (Aghbari y cols., 2017), 1,88% (González-Moles y cols., 2019) y 3,2% (Fitzpatrick y cols., 2014); otro estudio demostró que las LLO tuvieron un 4,4% de malignización versus 1,2% del LPO (Casparis y cols., 2015). En pacientes con LPO se ha reportado un mayor porcentaje de malignización si estos son fumadores, consumidores de alcohol y/o diagnosticados con hepatitis tipo C (Farah y cols., 2019).

Además, los DPMO no homogéneos presentan un mayor riesgo que los homogéneos, siendo indicadores individuales de presencia de displasia en sumatoria con otros factores como tamaño y ubicación (Dost y cols., 2013). Se ha estudiado que las eritroleucoplasias poseen un mayor riesgo de malignización que la leucoplasia, con un rango del 0,13 al 34% (Warnakulasuriya & Ariyawardana, 2016), encontrándose en las primeras mayor frecuencia de displasias.

Una revisión sistemática indicó a la LVP como la lesión con mayor porcentaje de malignización (49,5%), seguido de la EO (33,1%) y LO (9,5%) presentando un mayor riesgo los diagnósticos de displasia moderada y severa (Iocca y cols., 2020). La FOS presenta un rango de malignización del 1,9 al 9,13%, siendo este mayor si hay concomitancia con leucoplasias en la cavidad oral (Speight y cols., 2018).

Otro estudio longitudinal realizado en el sudeste de Inglaterra con seguimiento durante 10 años indicó que de los 1357 pacientes diagnosticados con DPMO 204 (15,1%) presentaron DEO siendo la displasia leve la más frecuente (n= 104) y 35 pacientes desarrollaron COCE, estableciendo una relación entre la severidad de la displasia y el tiempo de transformación en COCE (Warnakulasuriya y cols., 2011).

A pesar de la evidencia mencionada, estudios han señalado que no existen métodos estandarizados o cuantificables para el diagnóstico de los DPMO generando discordancias a la hora de diagnosticar o señalar los criterios estructurales o citológicos de las biopsias realizadas (Aguirre-Echebarría & Aguirre-Urizar, 2008; Kujan y cols., 2007). Por otra parte, se ha documentado casos de transformación

maligna a partir de displasias leves y regresiones completas en displasias severas (Warnakulasuriya y cols., 2021).

Factores de riesgo

Comúnmente se ha asumido que los factores de riesgo para los DPMO son similares a los del COCE (como consumo de alcohol y/o tabaco), sin embargo, se ha reportado casos donde estos factores etiológicos no han sido identificables o son desconocidos (Dionne y cols., 2015; Reibel y cols., 2017). Es por esto que se ha comenzado a sugerir la integración de biomarcadores (como estado del DNA, estado de ploidía, proteínas/transcriptores específicos y pérdida de la heterocigosidad), en conjunto con el diagnóstico clínico para comprender mejor las vías moleculares involucradas en la malignización de los DPMO; lo que podría aportar con fines diagnósticos y terapéuticos (Dionne y cols., 2015; Warnakulasuriya y cols., 2021).

Epigenética

Se entiende por epigenética al estudio de los cambios de la expresión génica que son heredados a través de un linaje celular, sin relacionarse con cambios en la secuencia del ADN y de carácter reversible; estos son establecidos durante la diferenciación celular y provocan que las células presenten una identidad diferente a pesar de presentar el mismo genoma (Sharma y cols., 2010). Dentro de los mecanismos epigenéticos mayormente descritos se encuentran la metilación del ADN, modificación de las histonas y RNA no codificantes (Irimie y cols., 2018; Sharma y cols., 2010).

El rol de la epigenética en la reparación del daño en el ADN, su replicación y la mantención de la cromatina ha contribuido en una mejor comprensión de la etiología y biología del cáncer (Dabin y cols., 2016), incluyéndola en los últimos años como método diagnóstico y terapéutico, entendiendo la importancia de su desregulación en el inicio y desarrollo del cáncer (Ushijima & Zdenko, 2020).

En relación con el cáncer oral, se ha demostrado que la desregulación de las vías de señalización epigenéticas posee un rol principal en la carcinogénesis del COCE y puede ser usada como biomarcador predictivo (Jithesh y cols., 2013; Mascolo y cols.,

2012). Por ejemplo, en células tumorales orales se ha encontrado que hipometilación del ADN aumenta la inestabilidad del genoma y la posible activación de proto-oncogenes silenciados (Irimie y cols., 2018), por otra parte, la hipermetilación de islas CpG en regiones promotoras del ADN promueve la inactivación de genes supresores tumorales, como por ejemplo, el gen p16 cuya metilación se relaciona en un alto porcentaje de COCE, CV y displasia severa en leucoplasias (Don y cols., 2014; Irimie y cols., 2018). En el caso de la modificación de histonas, se ha reportado a la metilación de histonas como supresor de genes supresores tumorales y con un rol principal en la progresión y pronóstico del COCE (Chen y cols., 2013; Juodzbaly y cols., 2016), por otro lado, se ha demostrado que la histona deacetilasa se expresa en mayor cantidad en pacientes con COCE, favoreciendo la migración e invasión tumoral (Juodzbaly y cols., 2016; Mascolo y cols., 2012). Por último, la modificación de los micro-RNA posee un rol principal en la carcinogénesis del COCE mediante la supresión de genes supresores promoviendo la invasión y proliferación celular tumoral (Sethi y cols., 2014), además el aumento o reducción de la regulación de su expresión está modificado por otras alteraciones epigenéticas como la hipermetilación del ADN que contribuye desarrollo, pronóstico o metástasis del COCE (Irimie y cols., 2018; Wiklund y cols., 2011).

Factores que contribuyen a la desregulación epigenética

Se ha señalado que el consumo de tabaco, alcohol e inflamación crónica de la mucosa oral se ha relacionado con la desregulación de las vías epigenéticas (Hema y cols., 2017; Irimie y cols., 2018). Otro factor asociado con cambios epigenómicos persistentes es el uso de fármacos de indicación común en la población, que alteran la homeostasis, ya sea de manera directa mediante metilación del ADN o histonas, o de manera indirecta mediante la activación de factores de transcripción o expresión de receptores (Csoka & Szyf, 2009).

Se ha descrito que el uso de hidralazina (vasodilatador) y procainamida (antiarrítmico) inhiben la metilación del ADN (Csoka & Szyf, 2009) y que la hidralazina puede agravar el lupus eritematoso o síndromes similares al lupus mediante la inhibición de la metiltransferasa (Lötsch y cols, 2013; Timlin y cols., 2019). El ácido valproico, utilizado como antiepiléptico y estabilizador del ánimo, ha demostrado ser inhibidor de la

enzima histona deacetilasa favoreciendo la acetilación de histonas afectando el mecanismo regulador transcripcional de células gliales y alteraciones del desarrollo y oncogénesis en células hepáticas (Csoka & Szyf, 2009; Hessen y cols., 2006), en contraparte, se ha descrito su rol inhibitorio en la oncogénesis de tumores de glándulas salivales (Nagai y cols., 2014). Otro ejemplo son los fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), como la fluoxetina y el escitalopram, donde se ha reportado que su uso a largo plazo genera silenciamiento de genes por metilación del ADN, modificación de las histonas y por consiguiente, aumento de citoquinas como TNF- α e INF- γ (Cassel y cols., 2006; Lötsch y cols., 2013). Reportes de casos recientes han indicado que fármacos utilizados para tratar el melanoma, inhibidores de la enzima B-Raf como el vemurafenib, se han relacionado con la aparición de COCE, lesiones hiperqueratósicas e inflamaciones gingivales extensas en la cavidad oral (Lloyd-Lavery y cols., 2016; Vigarios y cols., 2015).

Otro factor de riesgo asociado con el aumento del desarrollo y progresión de COCE, son las enfermedades sistémicas. En estas se incluyen enfermedades autoinmunes, síndromes genéticos, infecciones, enfermedad de injerto contra huésped e inflamación oral crónica (Feller y cols., 2013; Shephard & Hullah, 2019).

Dentro de las enfermedades anteriormente mencionadas cuyos reportes las ligan a un aumento del riesgo de cáncer oral se encuentran la Poliendocrinopatía autoinmune tipo 1 (PA-1) que es un síndrome autosómico recesivo de baja prevalencia y que suele presentarse en personas menores a 18 años, siendo la candidiasis mucocutánea crónica la manifestación clínica más común (Choudhary y cols., 2012); se ha reportado ampliamente en la literatura la relación de la PA-1 con un mayor riesgo y prevalencia de COCE atribuyendo en algunos casos el rol de la *Candida* en la carcinogénesis (Böckle y cols., 2010; Shephard & Hullah, 2019; Shephard y cols., 2012). Otra enfermedad reportada es el LED, una enfermedad autoinmune que corresponde a la manifestación cutánea más común del lupus; esta presenta lesiones en mucosa oral de borde blanco irregular con estriaciones, cuya zona central presenta mucosa atrófica. La mucosa yugal, paladar y labios son las áreas más afectadas de la cavidad oral (Shephard & Hullah, 2019; Warnakulasuriya y cols., 2021); se han reportado casos de malignización a COCE, principalmente en labio, no obstante, la relación es

poco certera (Arvanitidou y cols., 2018; Fernandes y cols., 2015). Otro síndrome que puede potenciar el desarrollo de cáncer oral es la Anemia de Fanconi (AF), que es una enfermedad rara autosómica recesiva que afecta la reparación del ADN mediante mutación de algunos genes codificantes (Warnakulasuriya y cols., 2021); estudios han reportado mayor desarrollo de cáncer oral en pacientes con AF trasplantados con células madres hematopoyéticas, siendo la lengua el mayor sitio afectado. Por otro lado, se ha documentado una mayor prevalencia de leucoplasia oral en pacientes diagnosticados con AF sin ser trasplantados (Grein Cavalcanti y cols., 2015). La DC corresponde a otra enfermedad hereditaria rara que afecta la mantención de los telómeros siendo la leucoplasia oral una de sus tres manifestaciones clínicas clásicas (Shephard & Hullah, 2019; Warnakulasuriya y cols., 2021), reportes de casos señalan malignización a COCE a partir de leucoplasias orales, además, los carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello corresponden a la neoplasia más frecuente en pacientes con DC (Alter y cols., 2009; Bongiorno y cols., 2017).

La ECICH corresponde a una complicación tras el trasplante de células madres hematopoyéticas o médula ósea, que involucra un ataque inmunológico al hospedero (Shephard & Hullah, 2019). Estudios indican un elevado riesgo de desarrollo de COCE en pacientes con ECICH (Warnakulasuriya y cols., 2021), el análisis de datos de pacientes japoneses entre los años 1990 y 2007 demostró un elevado riesgo de cáncer oral siendo la ECICH y el tiempo de trasplante los principales factores de riesgo (Atsuta y cols., 2014). En sumatoria, otro estudio de tipo multicéntrico sobre pacientes que desarrollaron DEO y COCE tras el trasplante, sugirió que esta condición es un factor de riesgo elevado para el desarrollo de cáncer señalando incluso una mayor agresividad puesto que la mayoría de los cánceres reportados fueron multifocales (Mawardi y cols., 2011). Otra patología sistémica relacionada con COCE fue la Epidermólisis Bullosa, específicamente la variante distrófica, pues en reportes de casos se ha mostrado el desarrollo de cáncer oral (Shephard & Hullah, 2019; Wright, 2010).

Condiciones inflamatorias crónicas, como FOS y LPO, se relacionan con la patogénesis del COCE (Mehrotra, 2019), la inflamación promueve daño en el ADN, favoreciendo la expresión de genes promotores de la división y proliferación celular,

evasión inmune, angiogénesis y metástasis (Feller y cols., 2013). Un estudio retrospectivo que evaluó el riesgo de malignización en pacientes con leucoplasia y FOS indicó una TIAE de 625,61 por cada 100.000 habitantes para FOS, siendo esta mayor cuando la FOS estaba en concomitancia con LO, con un TIAE de 1307,37 agregando que en todos los casos de concomitancia ocurría malignización a los 5 años del diagnóstico (Ho, 2013).

En Chile, un estudio indicó que al menos 60,5% de los individuos con DPMO presentaron una enfermedad sistémica. El LPO fue el DPMO con un porcentaje mayor estadísticamente significativo de frecuencia con enfermedades sistémicas, siendo la depresión (13%) la más reiterada. Por otro lado, pacientes diagnosticados con COCE/CV presentaron hipertensión (27%) con mayor frecuencia (Aitken-Saavedra y cols., 2017).

Dados los antecedentes expuestos y por la poca información en la literatura internacional en relación a la caracterización desde el punto de vista sistémico de los pacientes con DPMO y COCE, es que se plantea el presente trabajo de investigación que tiene como objetivo caracterizar el consumo de fármacos y las enfermedades sistémicas asociadas a los pacientes diagnosticados con DPMO y COCE de la Clínica de Medicina Oral (CMO) de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile (FOUCH), entre los años 2005 y 2019.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

Los pacientes con COCE, atendidos en la Clínica de Medicina Oral de la Universidad de Chile, presentan una mayor frecuencia de enfermedades sistémicas y consumo de fármacos asociados que los pacientes con DPMO.

Objetivo general

Describir frecuencia y caracterizar las enfermedades sistémicas y consumo de fármacos asociados a los pacientes con DPMO y COCE, atendidos en la Clínica de Medicina Oral de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, entre los años 2005-2019.

Objetivos específicos

- 1.- Determinar frecuencias de enfermedades sistémicas en pacientes diagnosticados con DPMO y COCE.
- 2.- Determinar frecuencias de consumo y tipo de fármacos en pacientes diagnosticados con DPMO y COCE.
- 3.- Determinar frecuencia de los tipos de lesiones elementales asociadas a los DPMO y COCE en pacientes que presenten enfermedades sistémicas y/o consuman fármacos.
- 4.- Determinar frecuencia de los diagnósticos histopatológicos en pacientes que consuman fármacos y/o presenten enfermedades sistémicas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Estudio de tipo descriptivo. El diseño del estudio fue observacional, de corte transversal.

Descripción de la muestra

Fue de tipo no probabilístico, retrospectivo y por conveniencia. De acuerdo con pacientes registrados en la base de datos de la Clínica de Medicina Oral de la FOUCH, atendidos durante el período comprendido entre enero de 2005 hasta diciembre de 2019, que cumplieran con los criterios de inclusión de la muestra.

-Criterios de inclusión: Se incluyó fichas de pacientes con diagnósticos clínicos de DPMO (LO, LVP, LE, EO, LPO, LLO, QA y lesiones orales asociadas a ECICH), COCE y CV realizados por expertos en el área de Patología Bucomaxilofacial. Además, fueron incluidos pacientes con diagnósticos histopatológicos de COCE y CV.

-Criterios de exclusión: Se excluyó a pacientes cuyas fichas clínicas carecían de información clínica básica (nombre, RUT, edad, género) o cuyos datos de presencia/ausencia de enfermedades sistémicas y uso de fármacos no fueron registrados. Además, se descartaron aquellos pacientes en que el diagnóstico histopatológico no se correlacionaba al diagnóstico clínico.

Recolección de datos

Los datos fueron obtenidos a partir de las fichas clínicas archivadas (Anexo N°1) en la Clínica de Medicina Oral de los pacientes incluidos en la muestra. En el caso de los informes de biopsias que no se encontraban indexados en las fichas de dichos pacientes, fueron solicitados al Servicio de Anatomía Patológica FOUCH para su registro.

El registro de los datos fue ingresado a una base de datos realizada en Excel®, acorde a las siguientes variables consignadas: Nombre, RUT, Edad, Década de

vida, Género, Enfermedades sistémicas, Fármacos, Consumo de tabaco, Consumo de alcohol, Diagnóstico clínico, Tipo de lesión elemental, Localización, Número de Lesiones, Bordes, Límites, Tamaño, Superficie, Color y Diagnóstico Histopatológico.

Descripción de variables estudiadas

- 1.- Edad:** Registrada en años y se consignó la década de vida correspondiente.
- 2.- Género:** Se registró como “masculino” o “femenino”.
- 3.- Enfermedades sistémicas:** Se digitó como “sí” cuando presentaba enfermedad sistémica y “no” cuando no presentaba enfermedad sistémica (paciente sano). En caso de registrar “sí”, se consignaron los nombres de las enfermedades anotadas en la ficha clínica.
- 4.- Uso de fármacos:** Se registró el uso con “sí” y “no”; en caso de utilizar se anotaron los nombres de los fármacos consignados y se marcó si correspondían a $< o \geq a 3$, según la definición de polifarmacia por la OMS.
- 5.- Consumo de tabaco:** Se registró a pacientes fumadores con un “sí” y aquellos pacientes no fumadores o exfumadores con un “no”. Estos fueron clasificados según los criterios de la OMS, quién define como fumador a aquel que ha fumado al menos hasta 6 meses antes de la encuesta (OMS, 2021).
- 6.- Consumo de alcohol:** Se catalogó como consumidor (“sí”) a aquellos que indicaron consumir con alguna frecuencia y “no” a aquellos que no relataron consumo de alcohol.
- 7.- Diagnóstico clínico:** Se registraron y agruparon los datos por Leucoplasia, Leucoplasia Verrucosa Proliferativa, Leucoeritroplasia, Eritroplasia, Liquen Plano Oral, Lesión Liqueñoide Oral, Queilitis Actínica y Otros, según la última clasificación de los DPMO (Warnakulasuriya y cols., 2021), Carcinoma Oral de Células Escamosas o Carcinoma Verrucoso. Pudiendo anotarse más de una opción si lo presentaba.
- 8.- Tipo de lesión elemental:** Según lo descrito en las fichas clínicas, fueron clasificados como Úlcera, Placa, Nódulo/Tumor, Erosión, Vegetación, Pápula, Vesícula, Mácula o Atrofia. Pudiendo anotarse más de una opción si lo presentaba.
- 9.- Localización:** Se registraron según su ubicación en Lengua (borde lateral, cara dorsal y ventral), Paladar (duro y blando), Mucosa yugal, Cara interna de labio (superior o inferior), Fondo de vestíbulo, Reborde alveolar (incluyendo encía y zona

retromolar), Piso de boca y Labio (superior e inferior). Pudiendo anotarse más de una opción cuando correspondía.

10.- Número de lesiones: Anotadas si eran Únicas, Múltiples o Bilaterales, pudiendo consignarse más de una opción cuando correspondía.

11.- Bordes: Fueron anotados si correspondían a Indurados, Solevantados, Regulares o Irregulares, pudiendo marcar más de una opción.

12.- Límites: El registro correspondió si estos eran Definidos (incluyendo el término “neto/s”) o Difusos (incluyendo al término “no definido/s”).

13.- Tamaño: Si correspondían a lesiones < 0 o \geq a 2 cm.

14.- Superficie: Registrada si era Homogénea (lisa o irregular), No homogénea (nodular, moteada, granular o ulcerada) o Verrucosa.

15.- Color: Pudiendo ser Blanca, Roja, Blanca con rojo u Otra, según lo registrado en la ficha clínica.

16.- Diagnóstico histopatológico: Obtenidos a partir de los informes de biopsias particulares o del Servicio de Anatomía Patológica FOUCH. Los diagnósticos fueron registrados como Hiperqueratosis y/o Hiperplasia epitelial, Displasia leve, Displasia moderada, Displasia severa, COCE, Carcinoma verrucoso, Compatible con LPO/LLO, No se indica/No asiste y Otro; según lo registrado en la ficha clínica.

Cabe añadir que en cada una de estas variables se encontraba la opción “Sin información” (exceptuando a las variables “enfermedades sistémicas” y “consumo de fármacos”), para aquellos casos en donde la información no estaba consignada o completada en la ficha clínica.

Aspectos éticos

Este trabajo de investigación se encuentra adscrito al proyecto FIOUCH S19-14, aprobado por el Comité Ético Científico de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile (Anexo N°4).

Los datos consignados se mantuvieron en confidencialidad, respetando los principios de la Declaración de Helsinki para la investigación médica en seres humanos, y correspondieron al de las fichas clínicas de pacientes que sí firmaron el Consentimiento Informado (Anexo N°2) o en caso de menores de edad, por el adulto

responsable. Además, desde el año 2006, se procede a realizar un registro fotográfico de las lesiones en los pacientes, por lo que se añade una nueva sección en el consentimiento sobre la toma de fotografías clínicas (Anexo N°2).

En cuanto a las biopsias, existe un formulario de envío para su estudio (Anexo N°3) y su realización queda relegada a la firma del Consentimiento Informado (en donde son incluidas) y se les indica a los pacientes la importancia de su realización para un correcto diagnóstico, tratamiento y pronóstico de las lesiones, además del énfasis en el control de los factores de riesgo.

Por último, todos los pacientes diagnosticados con COCE o CV a partir del año 2014, fueron derivados al Instituto Nacional del Cáncer a través de un convenio con la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile para un tratamiento multidisciplinario y preferente.

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados mediante estadística descriptiva utilizando la distribución de frecuencias para caracterizar las variables de la muestra (edad, género, consumo de tabaco y/o alcohol, enfermedades sistémicas, uso de fármacos y diagnósticos de DPMO/COCE/CV). Los análisis descriptivos se expresaron mediante frecuencia absoluta, frecuencia relativa, media aritmética (\bar{x}) y desviación estándar (DS).

El análisis de normalidad de la curva se realizó a través de la prueba Shapiro-Wilk, además de análisis paramétricos mediante las pruebas *t-student* y análisis de varianza (ANOVA) y análisis no paramétricos a través de la prueba *chi-cuadrado* (χ^2) y prueba U de Mann-Whitney. El nivel de significancia empleado para analizar si había diferencias significativas entre las distintas variables fue de un valor $p < 0.05$.

Las pruebas fueron realizadas en el software computacional Stata® 12.0.

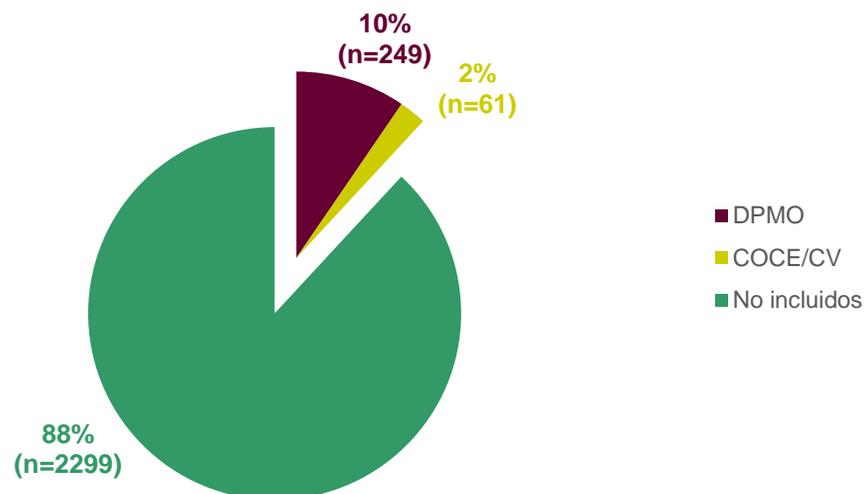
RESULTADOS

Análisis global

De un total de 2.609 pacientes atendidos en la Clínica de Medicina Oral FOUCH entre enero de 2005 y diciembre de 2019, se obtuvo una muestra de 310 pacientes tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión del estudio, de los cuales incluyeron diagnósticos clínicos de Leucoplasia, LVP, Leucoeritroplasia, Eritroplasia, LPO, LLO, QA, COCE, CV y lesiones relacionadas a ECICH.

La muestra seleccionada (n=310) correspondió a un 11,88% del total de pacientes atendidos en la CMO-FOUCH, de este porcentaje un 10% correspondió a diagnósticos de DPMO y un 2% a diagnósticos de COCE/CV (**Gráfico 1**). Dicha muestra estuvo conformada de 184 pacientes del género femenino (59,35%) y 126 pacientes del género masculino (40,65%).

Gráfico 1. Porcentaje de diagnósticos de DPMO y COCE/CV en relación con el total de pacientes atendidos en la Clínica de Medicina Oral FOUCH.



Caracterización de pacientes de la muestra

La **tabla 2** describe la distribución de frecuencias de los diagnósticos clínicos incluidos en el estudio según género, edad, década de vida y localización de las lesiones.

Tabla 2. Caracterización de pacientes de la muestra.

	LO (n=77) n(%)	LVP (n=20) n(%)	LE (n=3) n(%)	EO (n=7) n(%)	LPO (n=92) n(%)	LLO (n=22) n(%)	QA (n=27) n(%)	COCE (n=55) n(%)	CV (n=6) n(%)	ECICH (n=1) n(%)	TOTAL (n=310) n(%)
GÉNERO											
Femenino	40(51,95)	9(45)	1(33,33)	3(42,86)	74(80,43)*	17(77,27)	8(29,63)	27(49,09)	5(83,33)	-	184(59,35)
Masculino	37(48,05)	11(55)	2(66,67)	4(57,14)	18(19,57)	5(22,73)	19(70,37)*	28(50,91)	1(16,67)	1(100)	126(40,65)
EDAD (años)											
Promedio \pm DS	56,96 \pm 12,24	56,7 \pm 12,99	56,33 \pm 2,08	48,14 \pm 22,50	56,97 \pm 15,78	57,82 \pm 14,66	57,48 \pm 11,96	65,56 \pm 15,44	80,17 \pm 8,52	25	58,72 \pm 15,02
Mín., Máx.	33, 88	32, 81	54, 58	17, 79	19, 86	24, 84	33, 76	31, 93	68, 94	25	17, 94
EDAD (década de vida)											
2°(Segunda)	-	-	-	1(14,29)	1(1,09)	-	-	-	-	-	2(0,65)
3°(Tercera)	-	-	-	1(14,29)	6(6,52)	1(4,55)	-	-	-	1(100)	9(2,90)
4°(Cuarta)	5(6,49)	2(10)	-	-	4(4,35)	2(9,09)	4(14,81)	3(5,45)	-	-	20(6,45)
5°(Quinta)	18(23,38)	2(10)	-	2(28,57)	17(18,48)	2(9,09)	2(7,41)	7(12,73)	-	-	49(16,01)
6°(Sexta)	24(31,17)	9(45)	3(100)	1(14,29)	25(27,17)	6(27,27)	6(27,27)	10(18,18)	-	-	84(27,10)
7°(Séptima)	18(23,38)	3(15)	-	-	16(17,39)	7(31,82)	10(37,04)	9(16,36)	1(16,67)	-	64(20,65)
8°(Octava)	9(11,69)	3(15)	-	2(28,57)	18(19,57)	3(13,64)	5(18,52)	14(25,45)	2(33,33)	-	56(18,06)
9°(Novena)	3(3,90)	1(5)	-	-	5(5,43)	1(4,55)	-	10(18,18)	2(33,33)	-	22(7,10)
10°(Décima)	-	-	-	-	-	-	-	2(3,64)	1(16,67)	-	3(0,98)
LOCALIZACIÓN											
Lengua	24(31,37)	9(45)	1(33,33)	3(42,86)	38(41,30)	9(40,91)	-	20(36,36)	2(33,33)	1(100)	107(34,52)
Paladar (duro/blando)	7(9,09)	3(15)	-	3(42,86)	8(8,70)	1(4,55)	-	5(9,09)	3(50)*	-	30(9,68)
Mucosa yugal	10(12,99)	3(15)	2(66,67)	-	62(67,39)*	12(54,55)*	-	3(5,45)	1(16,67)	-	93(30)
Cara interna de labio	1(1,30)	-	-	-	4(4,35)	4(18,18)	-	-	-	-	9(2,90)
Fondo de vestíbulo	-	-	-	-	7(7,61)	1(4,55)	-	6(10,91)	-	-	15(4,84)
Reborde alveolar/encía/zona retromolar	42(54,55)*	10(50)	-	1(14,29)	19(20,65)	4(18,18)	-	19(34,55)	3(50)	-	98(31,61)
Piso de boca	5(6,49)	1(5)	1(33,33)	-	2(2,17)	-	-	4(7,27)	1(16,67)	-	14(4,52)
Labio inferior/superior	-	-	-	-	1(1,09)	-	27(100)*	4(7,27)	-	-	32(10,32)
Sin Información	1(1,30)	-	-	-	5(5,43)	-	-	-	-	-	6(1,94)

DS, Desviación estándar; Mín, mínimo; Máx., máximo; LO, Leucoplasia Oral; LVP, Leucoplasia Verrucosa Proliferativa; LE, Leucoeritroplasia;

*p<0,05 mediante test chi-cuadrado.

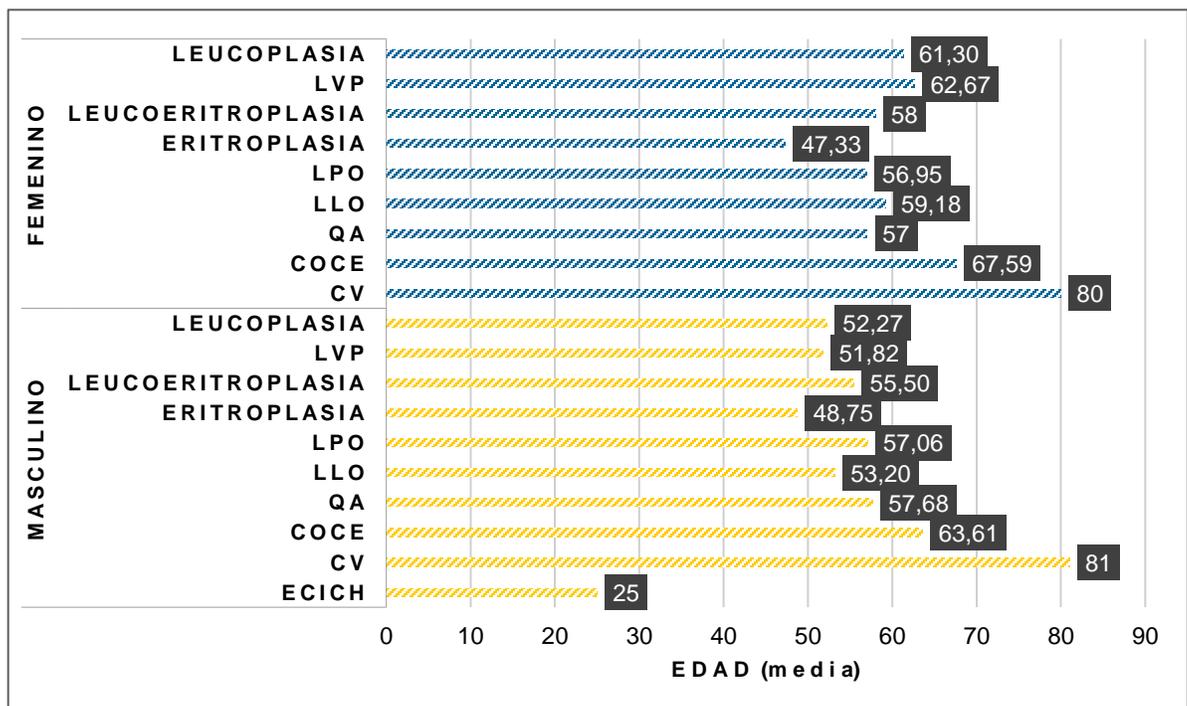
EO, Eritroplasia Oral; LPO, Liqueo Plano Oral; LLO, Lesión Liqueoide Oral; QA, Queratitis Actínica; COCE, Carcinoma Oral de Células Escamosas;

CV, Carcinoma Verrucoso; ECICH, Enfermedad Crónica de Injerto Contra Huésped.

El LPO fue el diagnóstico más frecuente (29,68%), seguido de LO (24,84%), COCE (17,74%), QA (8,71%), LLO (7,1%), LVP (6,45%), EO (2,26%), CV (1,94%) y LE (0,87%). En cuanto a la distribución de diagnósticos clínicos por género, se encontró que el LPO se asoció con mayor frecuencia significativa a mujeres (80,43%) que a hombres (19,57%). Asimismo, la QA presentó una frecuencia significativamente mayor en hombres (70,37%) que en mujeres (29,63%).

El rango etario osciló entre los 17 y 94 años, con una edad promedio de 58,72 años (DS:15,02); la edad promedio para el género femenino fue de 60,42 años (DS:15,45) y de 56,24 años (DS:14,05) para el masculino, encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($*p<0,05$) para la edad y el género. La edad promedio para cada diagnóstico clínico por género es expresada en el **gráfico 2**. Con respecto a la distribución de pacientes según década de vida, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre la cantidad de pacientes de las décadas 7, 8 y 9 cuando fue comparada con las décadas 2, 3 y 4 ($*p<0,05$).

Gráfico 2. Edad promedio de los pacientes, según género y diagnóstico clínico.



LVP, Leucoplasia Verrucosa Proliferativa; LPO, Lique Plano Oral; LLO, Lesión Liqueñoide Oral; QA, Queilitis Actínica; COCE, Carcinoma Oral de Células Escamosas; CV, Carcinoma Verrucoso; ECICH, Enfermedad Crónica de Injerto Contra Huésped.

En relación con la localización de las lesiones en la cavidad oral, se observó una relación estadísticamente significativa entre la ubicación en mucosa yugal con el género femenino, al igual que la ubicación en labio con el género masculino ($*p<0,05$). Por otro lado, se identificó mayor frecuencia significativa de LO ubicada en reborde alveolar, encía y/o zona retromolar (54,55%), similar al LPO y LLO con la mucosa yugal (67,39% y 54,55% respectivamente) y al CV ubicado en un 50% en paladar.

Frecuencia de enfermedades sistémicas

En la **tabla 3** se describe la frecuencia de enfermedades sistémicas según diagnóstico clínico. En general, se observó mayor cantidad de pacientes con enfermedades sistémicas que pacientes sanos con un 70,32% contra un 29,68% respectivamente, de estas, la hipertensión arterial fue la más prevalente dentro de los pacientes enfermos (n=126 57,8%), seguido de la diabetes mellitus (n=42 19,27%) y la depresión (n=36 16,51%). Además, un 44,95% (n=98) de este grupo presentó más de una enfermedad sistémica.

De los pacientes que presentaron hipertensión arterial, se encontraron relaciones estadísticamente significativas con diagnóstico clínico de LO (18,25%) y de CV (3,97%). Aquellos que indicaron padecer hipotiroidismo presentaron una frecuencia significativa de LPO (52,17%) al igual que quienes manifestaron padecer enfermedades reumatológicas (57,14%), además, las patologías endocrinológicas (20%), gastroenterológicas (20%) e inmunológicas (21,43%) mostraron una relación significativa con diagnóstico de LVP. Por último, se observó que pacientes con enfermedades cardiovasculares presentaron un mayor diagnóstico significativo de COCE ($*p<0,0001$) con un 50%.

Tabla 3. Frecuencia de enfermedades sistémicas según diagnóstico clínico.

Enfermedades sistémicas*	DPMO n(%)								Carcinoma oral n(%)		Total n(%)
	Leucoplasia (n=77)	LVP (n=20)	LE (n=3)	Eritroplasia (n=7)	LPO (n=92)	LLO (n=22)	QA (n=27)	ECICH (n=1)	COCE (n=55)	CV (n=6)	
Sano	31(33,70)	2(2,17)	1(1,09)	1(1,09)	27(29,35)	5(5,43)	11(11,96)	-	14(15,22)	-	92(100)
Hipertensión arterial	23(18,25)*	12(9,52)	1(0,79)	2(1,58)	35(27,78)	11(8,73)	12(9,52)	-	25(19,84)	5(3,97)*	126(100)
Diabetes mellitus	10(23,81)	4(9,52)	1(2,38)	1(2,38)	13(30,95)	3(7,14)	4(9,52)	-	6(14,29)	-	42(100)
Hipotiroidismo	5(21,75)	-	-	-	12(52,17)*	3(13,04)	-	-	3(13,04)	-	23(100)
Depresión	9(25)	-	1(2,78)	2(5,56)	12(33,33)	2(5,56)	3(8,33)	-	7(19,44)	-	36(100)
Otras Enf. Psiquiátricas	1(14,29)	1(14,29)	-	-	2(28,57)	1(14,29)	-	-	3(28,57)	-	7(100)
Endocrinológicas	3(20)	3(20)*	-	-	7(46,67)	-	-	1(6,67)	1(6,67)	-	15(100)
Cardiovasculares	3(12,50)	-	1(4,17)	1(4,17)	3(12,50)	1(4,17)	3(12,50)	-	12(50)*	-	24(100)
Respiratorias	4(23,53)	1(5,88)	-	-	6(35,29)	1(5,88)	-	-	4(23,53)	1(5,88)	17(100)
Hematológicas	2(40)	-	-	-	1(20)	-	1(20)	1(20)	-	-	5(100)
Gastroenterológicas	3(20)	3(20)*	-	-	6(40)	1(6,67)	-	-	2(13,33)	-	15(100)
Inmunológicas	5(35,71)	3(21,43)*	-	1(7,14)	4(28,57)	-	-	1(7,14)	-	1(7,14)	13(100)
Reumatológicas	3(21,43)	2(14,29)	1(7,14)	-	8(57,14)*	-	-	-	-	-	14(100)
Neurológicas	1(25)	-	-	1(25)	-	1(25)	-	-	1(25)	-	4(100)
Cáncer	2(14,29)	-	1(7,14)	-	5(35,71)	-	1(7,14)	1(7,14)	4(28,57)	-	14(100)
VIH	-	1(50)	-	-	-	-	-	-	1(50)	-	2(100)
Hepatitis	1(16,67)	-	-	-	3(50)	-	1(16,67)	-	1(16,67)	-	6(100)

LVP, Leucoplasia Verrucosa Proliferativa; LE, Leucoeritroplasia; LPO, Liquen Plano Oral; LLO, Lesión Liquenoide Oral;

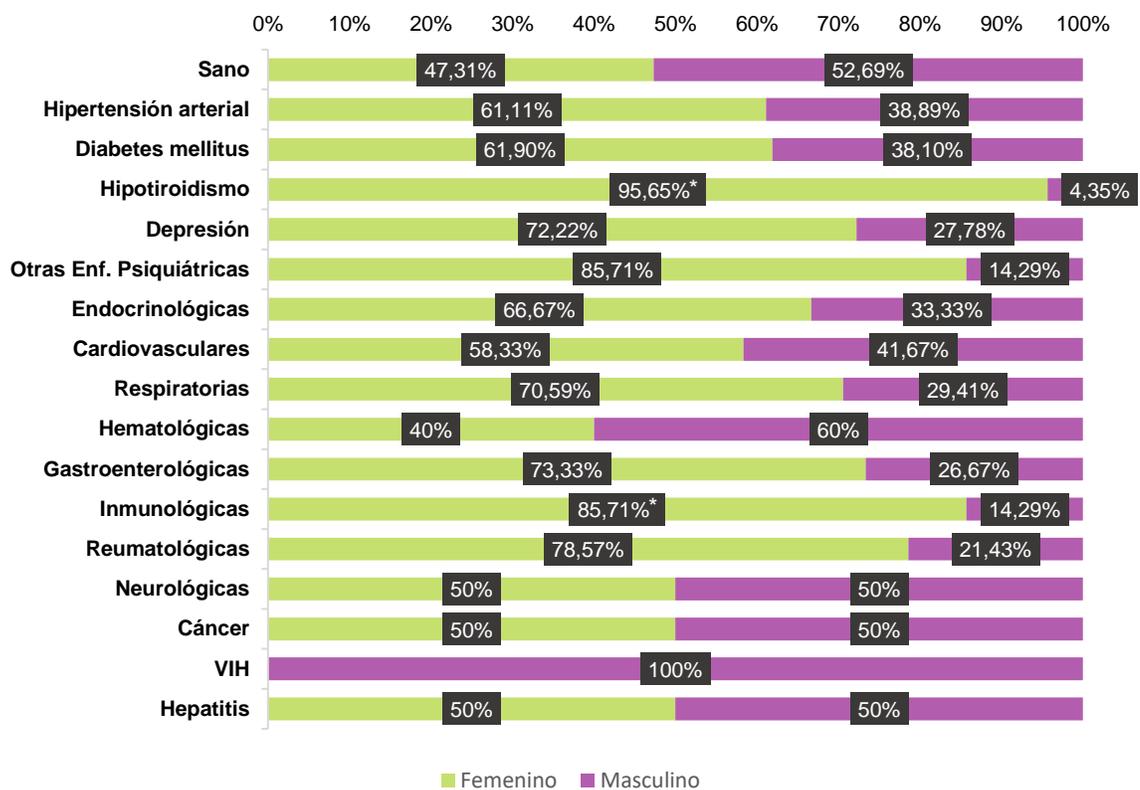
* $p < 0,05$ mediante test chi-cuadrado.

QA, Querilitis Actínica; COCE, Carcinoma Oral de Células Escamosas; CV, Carcinoma Verrucoso; ECICH, Enfermedad Crónica de Injerto Contra Huésped.

*31,61% (n=98) de los pacientes presentó más de una enfermedad sistémica concomitante.

En cuanto al género, las enfermedades más frecuentes observadas en mujeres fueron el hipotiroidismo (n=22 95,65%), las enfermedades inmunológicas (n=12 85,71%), otras enfermedades psiquiátricas (n=6 85,71%) y las reumatológicas (n=11 78,57%); para el género masculino las enfermedades más frecuentes encontradas fueron VIH (n=2 100%), hematológicas (n=3 60%), enfermedades neurológicas (n=2 50%) y hepatitis (n=3 50%). De estas se halló diferencia significativa entre la cantidad de pacientes del género femenino con el hipotiroidismo y con enfermedades inmunológicas en relación con género masculino (**Gráfico 3**).

Gráfico 3. Distribución de enfermedades sistémicas por género.

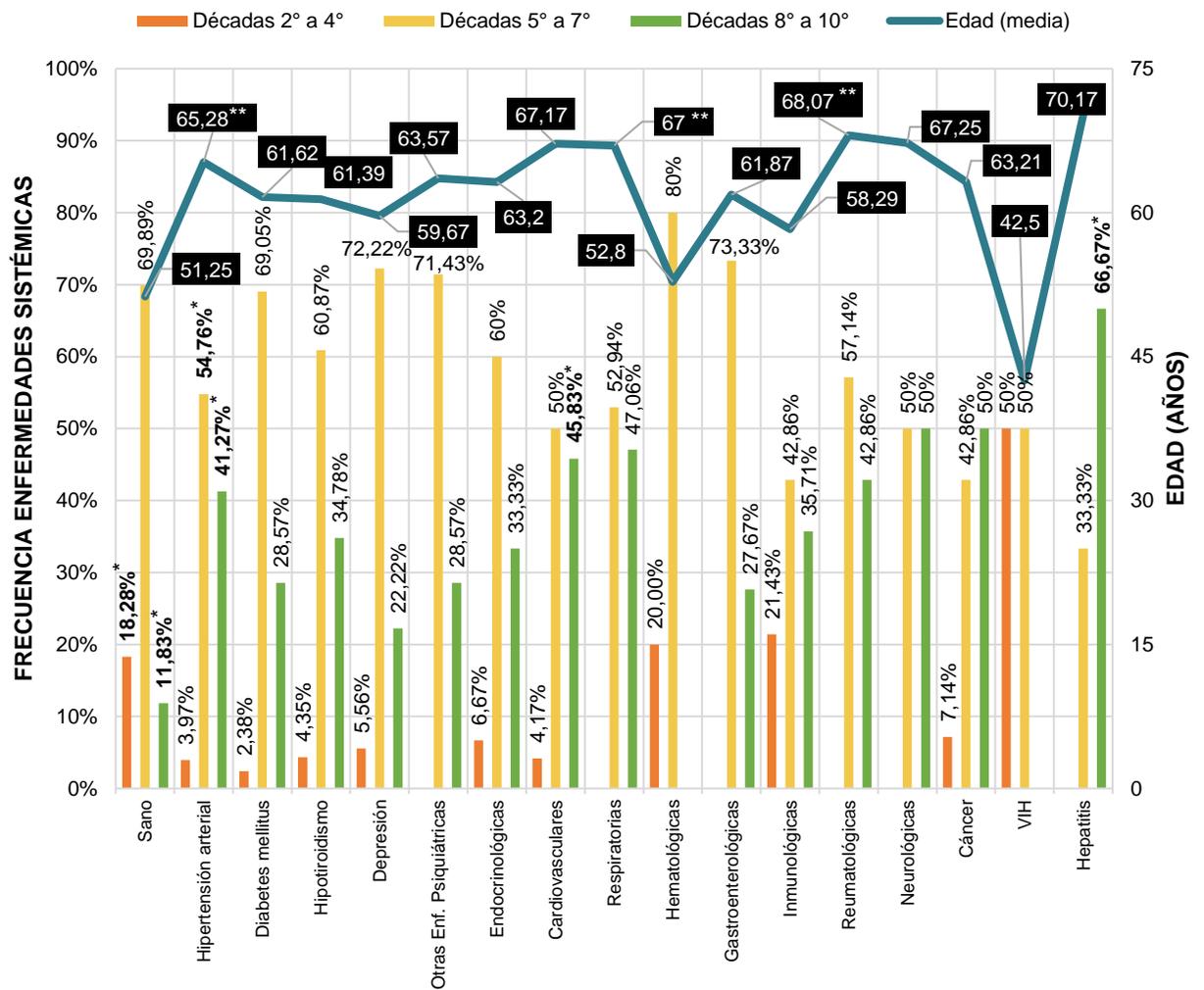


* $p < 0,05$ mediante test chi-cuadrado.

En el **gráfico 4** se expone la distribución de enfermedades sistémicas por década de vida, en donde se indicó al VIH (50%) seguido de las enfermedades inmunológicas (21,43%) y las enfermedades hematológicas (20%) como las más frecuentes para las décadas 2° a 4°; para las décadas 5° a 7° se observó en primer lugar a las enfermedades hematológicas como la más frecuente (80%) a

continuación, las enfermedades gastroenterológicas (73,33%) y en tercer lugar a la depresión (72,22%). No obstante, se demostró que existía diferencia significativa entre la frecuencia de hipertensión arterial para las décadas 5° y 7° con un 54,76%. Para las décadas 8° a 10° se encontró a la hepatitis como la más frecuente (66,67%) presentando también esta una diferencia estadísticamente significativa; a estas le siguen las enfermedades neurológicas y el cáncer, ambas con un 50%, además, se encontró una frecuencia significativa para la hipertensión arterial con un 41,27% y para las enfermedades cardiovasculares con un 45,83%. Por último, se observó un aumento en las enfermedades reumatológicas (* $p < 0,05$) e hipertensión arterial (* $p < 0,00001$) con la edad.

Gráfico 4. Frecuencia de enfermedades sistémicas según década de vida.



* $p < 0,05$ mediante test chi-cuadrado.

** $p < 0,05$ mediante test t-student.

Frecuencia de consumo de fármacos

El análisis del consumo de fármacos indicó que un 62,90% de la muestra utilizaba al menos un fármaco, y de ese porcentaje un 34,87% consumía ≥ 3 fármacos simultáneamente. De los fármacos registrados, el más frecuente correspondió a los antihipertensivos con un 63,59% (n=124), seguido del consumo de AINEs con un 21,54% (n=42) e hipoglicemiantes orales con un 19,49% (n=38).

En la **tabla 4** de los fármacos observados según diagnóstico, los que presentaron mayor frecuencia significativa fueron los antihipertensivos en LO (16,94% n=21), hipolipemiantes orales en LVP (16% n=4), el uso de analgésico con los diagnósticos clínicos de LE (14,29% n=1) ($*p<0,0001$) y EO (14,29% n=1); por último, la ingesta de antiepilépticos con EO (16,67% n=1) y LLO (33,33% n=2).

Para el análisis de distribución de uso de fármacos por género, se observó para el género femenino un mayor consumo de terapia tiroidea (95,83% n=23) con una diferencia significativa con respecto al género masculino ($*p<0,0001$), antiepilépticos (83,33% n=5) y antihistamínicos (80% n=8); en cuanto a los hombres los más recurrentes fueron antihipertensivos (37,10% n=46), hipoglicemiantes (36,84% n=14) y AINEs (35,71% n=15). Además, se detectó que quienes consumían ≥ 3 fármacos, un 72,46% (n=50), correspondió al género femenino versus un 27,54% (n=19) del masculino, indicando un mayor consumo de fármacos con respecto al género ($*p<0,05$) (**Gráfico 5**).

Con respecto a la edad, se observó que el rango etario entre los ≥ 40 -69 años acumuló el mayor consumo de fármacos del total de la muestra con un 74,84% (n=232), seguidos por el rango etario entre los ≥ 70 -94 años con un 40,65% (n=126). De estos un 16,67% (n=33) de las décadas 5° a 7° ($*p=0,002$) y un 38,55% (n=32) de las décadas 8° a 10° ($*p<0,0001$) consumían ≥ 3 fármacos. En adición a lo anterior, se detectó un aumento del consumo de ≥ 3 fármacos o polifarmacia proporcional al aumento de la edad ($*p<0,00001$).

Tabla 4. Distribución de frecuencia por tipo de fármacos según diagnóstico clínico.

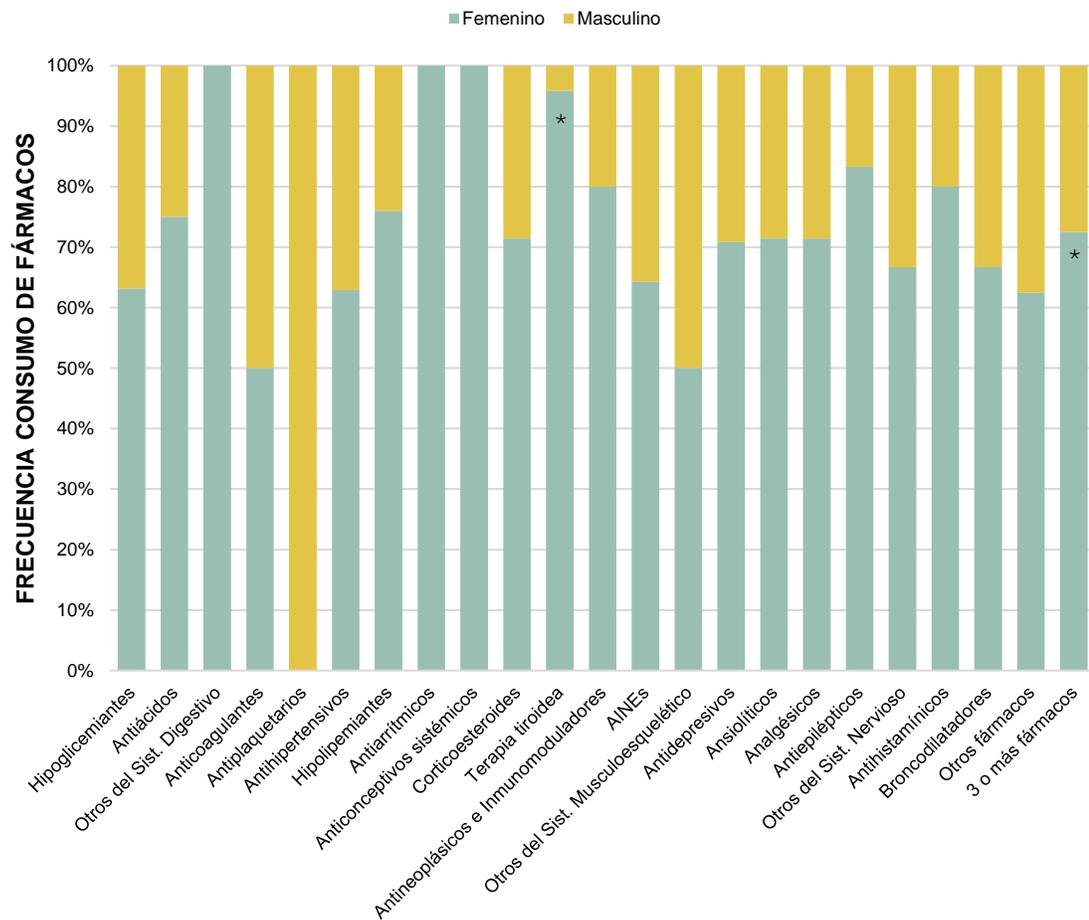
Fármacos	DPMO								Carcinoma oral		Total (n=310) n(%)
	LO (n=77) n(%)	LVP (n=20) n(%)	LE (n=3) n(%)	EO (n=7) n(%)	LPO (n=92) n(%)	LLO (n=22) n(%)	QA (n=27) n(%)	ECICH (n=1) n(%)	COCE (n=55) n(%)	CV (n=6) n(%)	
No usa	36(46,75)	6(30)	1(33,33)	3(42,86)	32(34,78)	5(22,73)	13(48,15)	-	18(32,73)	1(16,67)	115(37,10)
Sí usa	41(53,25)	14(70)	2(66,67)	4(57,14)	60(65,22)	17(77,27)	14(51,85)	1(100)	37(67,27)	5(83,33)	195(62,90)
≥3 fármacos	13(31,71)	2(14,29)	1(50)	1(25)	22(36,67)	3(17,65)	5(35,71)	1(100)	19(51,35)	1(20)	68(34,87)
del Sistema digestivo y metabolismo											
Hipoglicemiantes	9(23,68)	4(10,53)	-	1(2,63)	13(34,21)	3(7,89)	2(5,26)	-	6(15,79)	-	38(100)
Antiácidos	4(25)	-	-	1(6,25)	7(43,75)	-	-	-	3(18,75)	1(6,25)	16(100)
Otros	-	-	-	-	1(100)	-	-	-	-	-	1(100)
de la Sangre y órganos hematopoyéticos											
Anticoagulantes	-	-	-	-	1(50)	-	-	-	1(50)	-	2(100)
Antiplaquetarios	-	-	-	1(100)	-	-	-	-	-	-	1(100)
del Sistema cardiovascular											
Antihipertensivos	21(16,94)*	12(9,68)	1(0,81)	3(2,42)	36(29,03)	11(8,87)	11(8,87)	-	24(19,35)	5(4,03)	124(100)
Hipolipemiantes	5(20)	4(16)*	-	1(4)	8(32)	-	2(8)	-	5(20)	-	25(100)
Antiarrítmicos	1(50)	-	-	-	-	-	-	-	1(50)	-	2(100)
del Sistema genitourinario y hormonas sexuales											
Anticonceptivos sistémicos	-	-	-	-	3(50)	1(16,67)	-	-	2(33,33)	-	6(100)
Preparados hormonales											
Corticoesteroides	1(14,29)	1(14,29)	-	-	1(14,29)	1(14,29)	1(14,29)	1(14,29)	1(14,29)	-	7(100)
Terapia tiroidea	5(20,83)	-	-	-	11(45,83)	4(16,67)	-	-	4(16,67)	-	24(100)
Antineoplásicos e Inmunomoduladores											
1(20)	1(20)	-	-	1(20)	-	-	-	1(20)	1(20)	-	5(100)
del Sistema musculoesquelético											
AINEs	11(26,19)	3(7,14)	1(2,38)	-	13(30,95)	1(2,38)	4(9,52)	-	9(21,43)	-	42(100)
Otros	-	-	-	-	1(50)	-	-	-	1(50)	-	2(100)
del Sistema nervioso											
Antidepresivos	6(25)	1(4,17)	1(4,17)	1(4,17)	5(20,83)	2(8,33)	2(8,33)	-	6(25)	-	24(100)
Ansiolíticos	6(28,57)	-	-	1(4,76)	8(38,10)	1(4,76)	1(4,76)	-	4(19,05)	-	21(100)
Analgésicos	1(14,29)	-	1(14,29)*	1(14,29)*	3(42,86)	1(14,29)	-	-	-	-	7(100)
Antiepilépticos	1(16,67)	-	-	1(16,67)*	-	2(33,33)*	-	-	2(33,33)	-	6(100)
Otros	1(16,67)	-	1(16,67)	-	2(33,33)	-	-	-	2(33,33)	-	6(100)
del Sistema Respiratorio											
Antihistamínicos	2(20)	-	-	-	4(40)	1(10)	1(10)	-	2(20)	-	10(100)
Broncodilatadores	1(16,67)	1(16,67)	-	-	1(16,67)	1(16,67)	-	-	2(33,33)	-	6(100)
Otros fármacos	2(25)	-	-	-	3(37,50)	-	-	1(12,50)	2(25)	-	8(100)

LO, Leucoplasia Oral; LVP, Leucoplasia Verrucosa Proliferativa; LE, Leucoeritroplasia;

EO, Eritroplasia Oral; LPO, Liqueo Plano Oral; LLO, Lesión Liqueoide Oral; QA, Queilitis Actínica; COCE, Carcinoma Oral de Células Escamosas;

CV, Carcinoma Verrucoso; ECICH, Enfermedad Crónica de Injerto Contra Huésped.

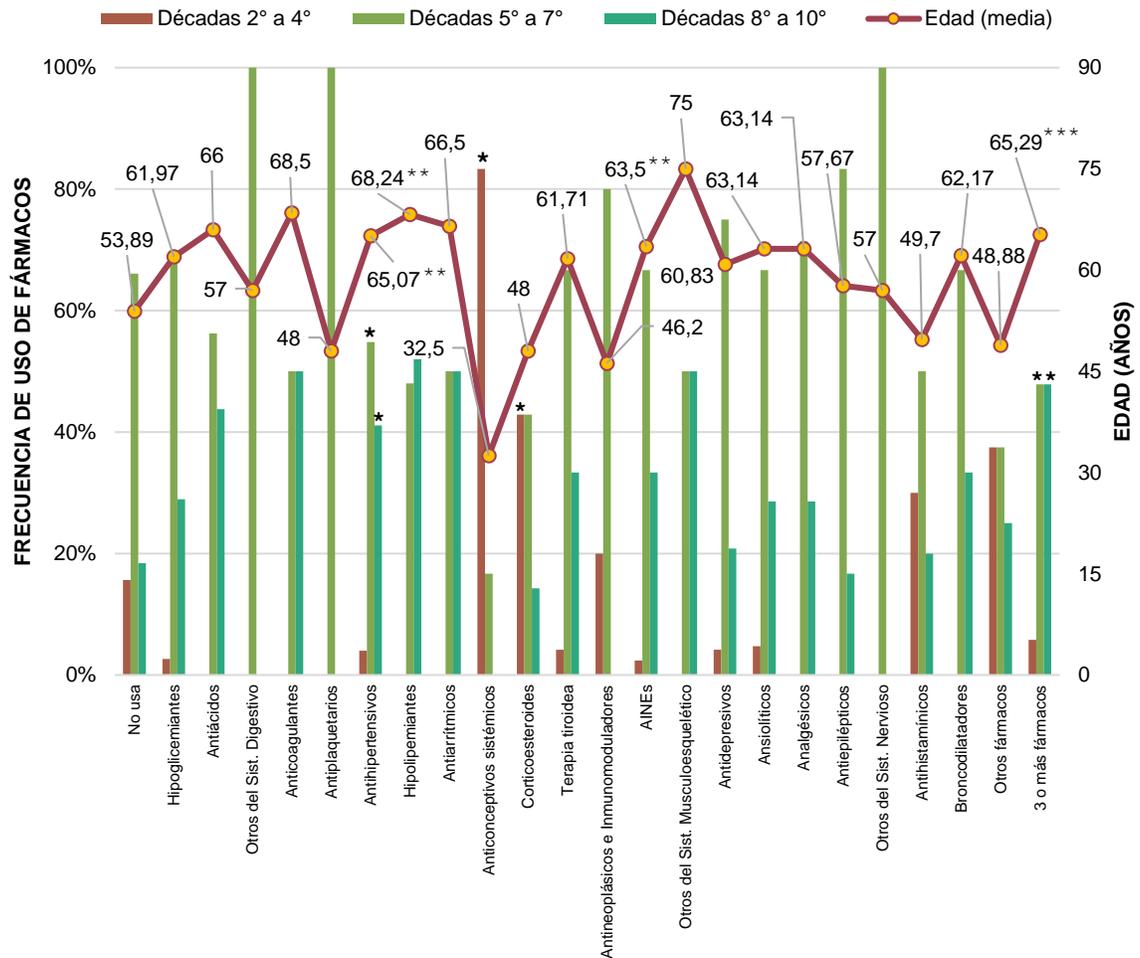
*p<0,05 mediante test chi-cuadrado.

Gráfico 5. Distribución de consumo de fármacos, por categoría, según género.

* $p < 0,05$ mediante test chi-cuadrado.

Para los distintos tipos de fármacos, los más frecuentes para las décadas 2° a 4° fueron los anticonceptivos sistémicos (83,33% n=5) y los corticoesteroides (42,86% n=3) ambos con diferencia estadísticamente significativa; para las décadas 5° a 7° los más utilizados fueron los antiepilépticos (83,33% n=5), antidepresivos (75% n=18) y analgésicos (71,43% n=5), en este grupo solo se observó mayor frecuencia significativa en el consumo de antihipertensivos (54,84% n=68); para las décadas 8° a 10° entre los tipos de fármacos más consumidos se hallaron los hipolipemiantes (52% n=13), anticoagulantes y antiarrítmicos (ambos con 50% n=1) y antiácidos (43,75% n=7), sin embargo, se encontró mayor uso estadísticamente significativo de antihipertensivos para este rango etario (41,42% n=51). Otro punto observado fue el aumento del consumo de antihipertensivos (* $p < 0,00001$), antiácidos (* $p < 0,05$), hipolipemiantes (* $p = 0,0009$) y AINEs (* $p < 0,05$) con la edad. **(Gráfico 6)**

Gráfico 6. Distribución de uso de fármacos, por categoría, según década de vida.



* $p < 0,05$ mediante test chi-cuadrado.

** $p < 0,05$ mediante prueba t-student.

*** $p < 0,05$ mediante prueba U de Mann-Whitney.

Frecuencia de lesiones elementales

De los pacientes con enfermedades sistémicas que recibieron diagnósticos de DPMO/COCE/CV se registraron los siguientes tipos de lesiones elementales: úlcera (18,81%), placa (61,93%), nódulo/tumoración (7,80%), erosión (16,97%), vegetación (3,67%), mácula (4,13%), vesícula (0,92%) y atrofia (6,88%); quedando la lesión elemental tipo pápula (1,09%) asociada solamente a pacientes sanos.

La distribución de lesiones elementales según diagnóstico clínico en pacientes con patologías sistémicas queda expresada en la **tabla 5**. Las lesiones ulcerativas se

encontraron con mayor frecuencia en ECICH (100%) y COCE (73,17% $*p<0,0001$), las de tipo placa se asociaron con mayor frecuencia a LPO (40,74% $*p<0,0001$) y LO (31,85% $*p<0,0001$), los nódulos/tumoraciones con COCE (58,82% $*p<0,0001$) seguido de LO (17,65%), las erosiones frecuentaron mayormente los diagnósticos de LPO (67,57% $*p<0,0001$) y QA (16,22% $*p<0,05$), las de tipo vegetación se asociaron en mayor recurrencia a LVP (62,50% $*p<0,0001$) y COCE (25%), las de tipo mácula y vesícula se encontraron en mayor cantidad en LPO (55,56% y 100%, respectivamente). Por último, las lesiones atróficas se hallaron en mayor medida en QA (46,67% $*p<0,0001$) al igual que en LPO (46,67%).

Tabla 5. Frecuencia de lesiones elementales para diagnóstico clínico en pacientes con presencia de enfermedades sistémicas.

Diagnóstico clínico	Lesiones elementales* n(%)							
	Úlcera (n=41)	Placa (n=135)	Nódulo/tumor (n=17)	Erosión (n=37)	Vegetación (n=8)	Mácula (n=9)	Vesícula (n=2)	Atrofia (n=15)
Leucoplasia (n=46)	-	43(31,85)*	3(17,65)	-	-	1(11,11)	-	-
LVP (n=18)	-	12(8,89)	2(11,76)	-	5(62,50)*	-	-	-
Leucoeritroplasia (n=2)	1(2,44)	2(1,48)	-	-	-	-	-	-
Eritroplasia (n=6)	-	5(3,70)	-	-	-	1(11,11)	-	1(6,67)
LPO (n=65)	4(9,76)	55(40,74)*	-	25(67,57)*	-	5(55,56)	2(100)*	7(46,67)
LLO (n=17)	2(4,88)	12(8,89)	-	4(10,81)	-	1(11,11)	-	-
QA (n=16)	1(2,44)	1(0,74)	-	6(16,22)*	-	1(11,11)	-	7(46,67)*
COCE (n=41)	30(73,17)*	4(2,96)	10(58,82)*	1(2,70)	2(25)	-	-	-
CV (n=6)	2(4,88)	1(0,74)	2(11,76)	-	1(12,50)	-	-	-
ECICH (n=1)	1(100)	-	-	-	-	-	-	-

*17,10% (n=53) de los pacientes presentaron más de una lesión elemental.

* $p<0,05$ mediante test chi-cuadrado.

Desde el punto de vista del consumo de fármacos la frecuencia de lesiones elementales varió, observándose las siguientes frecuencias: úlcera (18,46%), placa (63,08%), nódulo/tumor (7,18%), erosión (16,92%), vegetación (3,59%), mácula (4,10%) y atrofia (6,67%); manteniéndose la frecuencia absoluta de vesícula y las lesiones tipo pápula relegadas a pacientes que no consumían fármacos. Del mismo modo disminuyeron las frecuencias de los diagnósticos asociados a consumo de fármacos, exceptuando a la LE, LLO y ECICH. (Tabla 6)

A pesar de las variaciones de frecuencia, la mayoría de los tipos de lesiones elementales mantuvieron las mismas asociaciones con los respectivos diagnósticos clínicos al ser analizados según presencia de enfermedades sistémicas, no obstante, se identificó que en pacientes que consumen fármacos y presentaron lesiones tipo mácula se asociaron significativamente a LPO con un 62,50% (* $p < 0,05$).

Tabla 6. Frecuencia de lesiones elementales para diagnóstico clínico en pacientes que utilizan fármacos.

Diagnóstico clínico	Lesiones elementales* n(%)							
	Úlcera (n=36)	Placa (n=126)	Nódulo/tumor (n=14)	Erosión (n=33)	Vegetación (n=7)	Mácula (n=8)	Vesícula (n=2)	Atrofia (n=13)
Leucoplasia (n=41)	-	40(32,52)*	-	-	-	1(12,50)	-	-
LVP (n=14)	-	9(7,32)	2(14,29)	-	4(57,14)*	-	-	-
Leucoeritroplasia (n=2)	1(2,78)	2(1,63)	-	-	-	-	-	-
Eritroplasia (n=4)	-	4(3,25)	-	-	-	-	-	1(7,69)
LPO (n=60)	4(11,11)	51(41,46)*	-	23(69,70)*	-	5(62,50)*	2(100)*	5(38,46)
LLO (n=17)	2(5,56)	12(9,76)	-	4(12,12)	-	1(12,50)	-	-
QA (n=14)	1(2,78)	1(0,81)	-	5(15,15)*	-	1(12,50)	-	7(53,85)*
COCE (n=37)	25(69,44)*	3(2,44)	11(78,57)*	-	2(28,57)	-	-	-
CV (n=5)	2(5,56)	1(0,81)	1(7,14)	-	1(14,29)	-	-	-
ECICH (n=1)	1(100)	-	-	-	-	-	-	-

*17,10% (n=53) de los pacientes presentaron más de una lesión elemental.

* $p < 0,05$ mediante test chi-cuadrado.

En relación con los diagnósticos histopatológicos obtenidos en el estudio, se identificaron las siguientes prevalencias: Hiperplasia y/o Hiperqueratosis (10,97% n=34), Displasia leve (10% n=31), Displasia moderada (2,26% n=7), Displasia severa (0,65% n=2), COCE (17,97% n=53), CV (1,94% n=6), Compatible con LPO/LLO (10% n=31), No indica/No asiste (47,74% n=148) y Otro (3,23% n=10).

Al observar la distribución de los diagnósticos histopatológicos por pacientes con enfermedades sistémicas y que ingieren fármacos (**Tabla 7**), se detectó que la mayor frecuencia fue aquella de quienes no asistieron o no se indicó el examen, con un 68,24% pacientes que tenían patologías sistémicas y un 60,81% de los que consumían medicamentos, por otro lado los diagnósticos histopatológicos más

frecuentes en personas comprometidas sistémicamente fueron CV con un 100% y COCE con un 77,36%; para el grupo de quienes recibían tratamiento farmacológico los diagnósticos más frecuentes fueron CV (83,33%) y el COCE (69,81% $*p<0,005$).

Tabla 7. Frecuencia de diagnósticos histopatológicos por grupo de pacientes con patología sistémica y consumo de fármacos.

Diagnósticos histopatológicos	Enf. Sistémicas (n=218)	Uso de fármacos (n=195)	Total diagnósticos (n=310)
<i>Hiperplasia y/o Hiperqueratosis</i>	24(70,59)	21(61,76)	34(100)
<i>Displasia leve</i>	22(70,97)	18(58,06)	31(100)
<i>Displasia moderada</i>	5(71,43)	4(57,14)	7(100)
<i>Displasia severa</i>	1(50)	1(50)	2(100)
COCE	41(77,36)	37(69,81)*	53(100)
CV	6(100)	5(83,33)	6(100)
<i>Compatible con LPO/LLO</i>	20(64,52)	20(64,52)	31(100)
<i>No indica/No asiste</i>	101(68,24)	90(60,81)	148(100)
Otro	7(70)	7(70)	10(100)

**p<0,005 mediante test chi-cuadrado.*

En lo que respecta a la prevalencia de lesiones elementales asociadas a diagnósticos histopatológicos en pacientes con enfermedades sistémicas, se observó que la úlcera se relacionaba significativamente con los diagnósticos histopatológicos de COCE (73,17% $*p<0,0001$), las lesiones tipo placa se concentraron en los diagnósticos de Hiperplasia y/o Hiperqueratosis (14,07%) y Displasia leve (14,07%) existiendo una diferencia estadística significativa en este último ($*p<0,05$), en relación con los nódulos/tumoraciones los más frecuentes fueron COCE (58,82% $*p<0,05$), las lesiones erosivas se encontraron en mayor frecuencia en diagnóstico Compatible con LPO/LLO (24,32% $*p<0,0001$) y las lesiones tipo vegetación se asociaron con mayor prevalencia significativa al diagnóstico de Hiperplasia y/o Hiperqueratosis (37,50% $*p<0,05$).

Cabe mencionar que, para todos los tipos de lesiones elementales (exceptuando las úlceras y tumoraciones) las mayores frecuencias no se concentraron a un diagnóstico histopatológico en particular sino más bien, a la categoría correspondiente a “No se indica/No se realiza”, en donde las lesiones atróficas

presentaron el mayor porcentaje (93,33%) seguido de las erosiones (64,85%) y placas (55,56%). (Tabla 8)

Tabla 8. Frecuencia de lesiones elementales para diagnóstico histopatológico en pacientes con presencia de enfermedades sistémicas.

Diagnóstico histopatológico	Lesiones elementales* n(%)							
	Úlcera (n=41)	Placa (n=135)	Nódulo/tumor (n=17)	Erosión (n=37)	Vegetación (n=8)	Mácula (n=9)	Vesícula (n=2)	Atrofia (n=15)
Hiperplasia y/o Hiperqueratosis (n=24)	1(2,44)	19(14,07)	1(5,88)	1(2,70)	3(37,50)*	2(22,22)	-	1(6,67)
Displasia leve (n=22)	-	19(14,07)*	2(11,76)	-	2(25)	-	-	-
Displasia moderada (n=5)	-	4(2,96)	-	-	-	1(11,11)	-	-
Displasia severa (n=1)	-	1(0,74)	-	-	-	-	-	-
COCE (n=41)	30(73,17)*	4(2,96)	10(58,82)*	1(2,70)	2(25)	-	-	-
Carcinoma verrucoso (n=6)	2(4,88)	1(0,74)	2(11,76)	-	1(12,50)	-	-	-
Compatible con LPO/LLO (n=20)	-	16(11,85)	-	9(24,32)*	-	2(22,22)	-	-
No se indica/No se realiza (n=101)	7(11,07)	75(55,56)*	1(5,88)	24(64,85)*	1(12,50)	5(55,56)	1(50)	14(93,33)*
Otro (n=7)	1(2,44)	3(2,22)	1(5,88)	2(5,41)	-	-	1(50)*	-

*17,10% (n=53) de los pacientes presentaron más de una lesión elemental.

*p<0,05 mediante test chi-cuadrado.

En lo que respecta al análisis de prevalencia de lesiones elementales por diagnóstico histopatológico en el grupo que consumía fármacos (Tabla 9), se observó que la tendencia de frecuencias fue similar al del grupo de enfermedades sistémicas con unas leves variaciones. También se identificó que las lesiones tipo placa, erosivas y atróficas fueron las que presentaron mayor tasa de inasistencia o no indicación de biopsia (*p<0,05).

Tabla 9. Frecuencia de lesiones elementales para diagnóstico histopatológico en pacientes que consumen fármacos.

Diagnóstico histopatológico	Lesiones elementales* n(%)							
	Úlcera (n=36)	Placa (n=126)	Nódulo/tumor (n=14)	Erosión (n=33)	Vegetación (n=7)	Mácula (n=8)	Vesícula (n=2)	Atrofia (n=13)
Hiperplasia y/o Hiperqueratosis (n=21)	1(2,78)	17(13,82)	-	1(3,03)	2(28,57)	2(25)	-	1(7,69)
Displasia leve (n=18)	-	16(13,01)*	1(7,14)	-	2(28,57)	-	-	-
Displasia moderada (n=4)	-	3(2,44)	-	-	-	1(12,50)	-	-
Displasia severa (n=1)	-	1(0,81)	-	-	-	-	-	-
COCE (n=37)	25(69,44)*	3(2,44)	11(78,57)*	-	2(28,57)	-	-	-
Carcinoma verrucoso (n=5)	2(5,56)	1(0,81)	1(7,14)	-	1(14,29)	-	-	-
Compatible con LPO/LLO (n=20)	-	16(13,01)	-	9(27,27)*	-	2(25)	-	-
No se indica/No se realiza (n=90)	7(19,44)	69(56,10)*	1(5,88)	21(63,64)*	1(14,29)	4(50)	1(50)	12(92,31)*
Otro (n=7)	1(2,78)	3(2,44)	1(7,14)	2(6,06)	-	-	1(50)*	-

*17,10% (n=53) de los pacientes presentaron más de una lesión elemental.

*p<0,05 mediante test chi-cuadrado.

Simultaneidad de consumo de alcohol y/o tabaco

Al analizar las frecuencias del consumo de tabaco y/o alcohol del total de la muestra en estudio, se observó que la cantidad de pacientes que consumen tabaco versus la que no consumen presentaron una diferencia de n=6, con un 42,58% y 44,52% respectivamente; similar fue el escenario de los consumidores de alcohol donde hubo una diferencia de n=10, con 38,06% de pacientes que sí consumía y un 34,84% que no. El resto de los pacientes para ambas drogas lícitas no contenía información para este ítem en las respectivas fichas clínicas.

En la **tabla 10** se esquematizan las prevalencias de consumo de tabaco y alcohol para los grupos de pacientes con enfermedades sistémicas y para aquellos que consumían fármacos. Ante este análisis estadístico se evidenció una mayor brecha en el grupo de pacientes sistémicamente comprometidos, entre los pacientes que fumaban en comparación a los que no, con una diferencia de n=18 siendo mayor la

población que no consumía tabaco (47,25%), además, al evaluar el consumo de alcohol para el mismo grupo, fue más frecuente los que no consumían con un 36,70%. Respecto al grupo de pacientes que usan fármacos, se advirtió la misma tendencia para el consumo de tabaco que aquellos con patología sistémica donde un 47,18% no fumaba, empero, en este caso el consumo de alcohol fue más frecuente con un 37,95% contra un 33,85% que no consumía.

Tabla 10. Simultaneidad consumo de tabaco y/o alcohol y presencia de enfermedades sistémica y uso de fármacos.

	FUMA			ALCOHOL			TABACO + ALCOHOL
	SI n(%)	NO n(%)	Total	SI n(%)	NO n(%)	Total	n(%)
Pacientes con enf. sistémicas.	85(38,99)	103(47,25)	218(100)	77(35,32)	80(36,70)	218(100)	34(15,60)*
Pacientes que usan fármacos.	77(39,49)	92(47,18)	195(100)	74(37,95)	66(33,85)	195(100)	33(16,92)*

* $p < 0,0001$ mediante test chi-cuadrado.

Ante la evaluación de simultaneidad de consumo de alcohol y tabaco se identificó diferencias estadísticamente significativas ($*p < 0,0001$), tanto para el grupo de pacientes sistémicamente comprometidos como para quienes consumen medicamentos. De estos un 15,60% ($n=34$) presentaron patologías sistémicas y consumían alcohol y tabaco, y un 16,92% ($n=33$) de quienes consumen fármacos presentaron simultaneidad en el consumo de ambas drogas.

DISCUSIÓN

Dada la exigüidad en materia de investigación sobre el perfil e historial clínico de la población con diagnósticos de DPMO y/o cáncer oral que relacionan el rol de las enfermedades sistémicas y/o consumo de fármacos como posibles factores causantes de la desregulación epigenética, es que se generó el interés en desarrollar este estudio donde se describieron frecuencias y características las patologías y medicamentos asociados a pacientes diagnosticados con DPMO, COCE o CV de la Clínica de Medicina Oral-FOUCH.

La frecuencia de DPMO del total de pacientes atendidos en la CMO en el período comprendido indicó un 10% de prevalencia, mayor al 4,47% reportado en una revisión sistemática que incluyó artículos de todos los continentes (Mello y cols., 2018) y con una diferencia menor al 6,38% reportado en una Institución Educacional Odontológica en la India (Namburu J y cols., 2020). Esta mayor prevalencia se debe a que corresponde a pacientes evaluados en una clínica específica de la especialidad de medicina oral que sirve de centro de referencia para la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, pero que además recibe casos derivados de clínicas extramurales, por lo que no se puede atribuir que esta sea la referencia de población general. Dentro de los DPMO, destacó el LPO como el más prevalente en cavidad oral con un 29,7% (Roopashree y cols., 2010; Warnakulasuriya y cols., 2021), a continuación, le siguieron la LO (24,84%), QA (8,71%), LLO (7,1%), LVP (6,45%), EO (2,26%) y LE (0,87%). Lo observado contrasta con la literatura internacional, la cual señala a la LO como el DPMO más frecuente, seguido del LPO y EO (Bassyoni, 2018; Mello y cols., 2018; Namburu J y cols., 2020; Singh y cols., 2021), no obstante, un estudio realizado en adultos mayores en Chile indicó mayor prevalencia de LPO (2,1%) que de LO (1,7%) (Espinoza y cols., 2003). Estas diferencias pueden fundamentarse en nuestro estudio en la cantidad de pacientes consultantes del género femenino (59,4%) fue mayor al masculino (40,7%) a diferencia de los estudios mencionados; además el LPO presentó predilección significativa por el género femenino sustentando aún más esta diferencia (Casparis et al., 2015; Nagao et al., 2005; Nair et al., 2012).

El COCE fue el más frecuente dentro de los carcinomas orales, seguido del CV con un 1,94% similar a lo reportado por otros autores (Aitken-Saavedra y cols., 2017; Neville y cols., 2016b; Rekha & Angadi, 2010); cabe mencionar que el COCE correspondió al tercer diagnóstico más prevalente de los seleccionados para este estudio con un 17,74%, este alto porcentaje pudo deberse a que los pacientes son derivados o diagnosticados de manera tardía.

En relación con el género, un 61% del total de diagnósticos de DPMO correspondió a mujeres versus un 39% de los hombres. Lo anterior no se condice con lo expresado por otros autores donde se ha observado mayor tendencia para el género masculino (Amarasinghe y cols., 2018; Richards, 2018; Singh y cols., 2021); del mismo modo se observó mayor prevalencia de LO en mujeres con un 51,95% de manera contraria a como se expresa en otros estudios con mayor prevalencia en hombres (Chaturvedi y cols., 2020; Nagao y cols., 2005). Una interpretación plausible de estos resultados es el comportamiento cultural que relaciona el autocuidado en mayor proporción con el género femenino, sumado a que en Chile existe mayor cantidad de mujeres que hombres y las mujeres acceden a mayor número de consultas odontológicas; de todas formas, es imperante el seguimiento de la LO en mujeres debido a la tendencia de malignización reportada (Warnakulasuriya & Ariyawardana, 2016). Con respecto a las lesiones malignas, el COCE presentó un 50,91% de frecuencia en hombres y el CV un 83,33% en mujeres, presentando este último una prevalencia por género distinta a la reportada, la cual indica mayor frecuencia en hombres (Warnakulasuriya & Greenspan, 2020), esto podría explicarse debido a los distintos factores de riesgo a los que se vieron expuestos los pacientes de la muestra.

La edad promedio de los pacientes diagnosticados con DPMO fue de 52 años, la cual se encontraría dentro del rango etario descrito en la literatura principalmente entre las décadas 5° y 7° (Warnakulasuriya y cols., 2021). Los pacientes con COCE presentaron una edad promedio de 66 años con mayor prevalencia en la 8° década de vida (Bórquez y cols., 2011); por otro lado, los pacientes con CV se concentraron en la 7° y 10° década, con una edad promedio aproximada de 80 años, siendo esta mayor a la observada en otros estudios con máximas de frecuencia a los 50-60 años

(Rekha & Angadi, 2010; Warnakulasuriya y cols., 2021). Lo anterior nos permite observar una tendencia de diagnósticos de neoplasias malignas a edades más avanzadas en comparación con DPMO lo que podría explicarse por el daño acumulado a través del tiempo por desregulaciones secuenciales de mecanismos epigenéticos, mutaciones del ADN y mayor exposición a factores de riesgo, situando también a la edad como un factor de riesgo para la malignización (Dost y cols., 2013; Ganesh y cols., 2018; Speight y cols., 2018).

Respecto a la localización de las lesiones, se encontró mayor frecuencia significativa de LO en un 54,6% en reborde alveolar/encía/zona retromolar, LPO y LLO en mucosa yugal con un 67,4% y 54,6% respectivamente; y CV en paladar en un 50%. La ubicación observada de LPO y LLO fue similar a lo reportado previamente en la literatura, sin embargo, se ha descrito el borde lateral de lengua y piso de boca como los sitios comunes para la LO (Warnakulasuriya, 2018); por otra parte, como indicó un estudio poblacional en Japón donde también se ha observado mayor diagnóstico de LO en el mismo sitio anatómico que este estudio, esto podría deberse a la confusión de queratosis friccional con leucoplasia gingival, no obstante, recomiendan seguimiento de estas lesiones con el fin de evaluar si estas lesiones podrían llegar a evolucionar en LVP, dado a que la encía es el sitio anatómico más recurrente para ese DPMO (Nagao y cols., 2016). Por último, si bien el sitio más común reportado para CV es encía, mucosa yugal y/o alveolar, también se ha documentado su ubicación en paladar duro (Oliveira y cols., 2006).

Los tipos de lesiones elementales asociadas a los distintos diagnósticos histopatológicos presentaron similitudes a lo descrito por otros autores previamente (Mello y cols., 2018; Neville y cols., 2016b; Warnakulasuriya & Greenspan, 2020). No obstante, se encontró que las lesiones tipo placa, erosivas y atróficas fueron aquellas lesiones elementales que presentaron menor indicación de biopsia o de asistencia a biopsia por parte de los pacientes. La razón de esta observación puede ser explicada porque en las lesiones erosivas al igual que las atroñas se suele dar tratamiento inmediato y al ser lesiones superficiales, los pacientes no regresan. Con respecto a las lesiones tipo placa puede deberse a que suelen ser asintomáticas y los pacientes no le detectan importancia. Sobre los diagnósticos histopatológicos,

el más frecuente fue el de COCE; esto puede deberse a que los distintos estadios utilizados para categorizar a esta patología fueron cohesionados con fines estadísticos, además, un gran porcentaje de pacientes con LPO o LO (que fueron patologías más frecuentes) no se realizaron la biopsia.

Con relación al tópico central de este estudio, los resultados demostraron que existe una alta prevalencia de morbilidad y consumo de fármacos en los pacientes diagnosticados con DPMO y carcinoma oral con un 70% y 63% respectivamente, además de observarse un 32% que presentó dos o más comorbilidades y un 35% que consumía una cantidad \geq a 3 fármacos simultáneamente. Dentro de aquellos, los pertenecientes al género femenino y los que se ubicaron entre los \geq 40-69 años fueron quienes concentraron la mayor preponderancia de enfermedades sistémicas y consumo de fármacos; asimismo se observó en este último un aumento significativo en la cantidad consumida a medida que aumentaba la edad de los pacientes. Esto puede contrastarse con lo reportado en la “Encuesta de Calidad de Vida y Salud 2015-2016” (ENCAVI) la cual indicó al grupo etario sobre los 50 años, como el mayor en prevalencia de enfermedades sistémicas (Ministerio de Salud [MINSAL], 2017). Del mismo modo en la “Encuesta Nacional de Salud 2016-2017” (ENS) que también reportó un mayor consumo de fármacos en mujeres (68,2%) el cual aumentaba de manera directamente proporcional con la edad (MINSAL, 2018).

Las enfermedades sistémicas y consumo de fármacos se observaron con mayor frecuencia en los diagnósticos de LPO, LO y COCE. Una de las posibles razones de la mayor concentración de consumo de fármacos asociados y comorbilidades en pacientes con LPO puede deberse a que, al igual que en otros estudios, se han reportado relaciones similares en los cuales se ha mencionado asociación del LPO con varias patologías sistémicas como la hipertensión arterial, diabetes, enfermedades gastrointestinales y/o hepáticas (Fonseca y cols., 2019).

Dave y cols. (2021) demostraron en su estudio que la hiperlipidemia, hipertensión, trastornos de la tiroides (siendo el hipotiroidismo el más frecuente) y la depresión/ansiedad fueron las condiciones médicas más prevalentes en pacientes con diagnóstico de LPO; similar fue lo encontrado en este estudio donde las

patologías más frecuentes fueron la hipertensión, diabetes mellitus, e hipotiroidismo y depresión (ambas con la misma cantidad de individuos afectados); además, en ambos estudios se observó una relación significativa del hipotiroidismo con este DPMO. Estudios recientes han indicado que individuos con afecciones a la glándula tiroidea son más propensos a presentar LPO (OR: 3,06) (García-Pola y cols., 2016), correspondiendo el hipotiroidismo con el de mayor asociación (OR: 1,83) (Li y cols., 2017).

La frecuencia de diabetes en pacientes con LPO fue de 30,95% en este estudio, el cual se encontraría dentro del rango reportado en una revisión sistemática con una prevalencia que oscila entre el 1,6 y 37,7% para este DPMO (Otero Rey y cols., 2019). Adicionalmente, se ha documentado en otra revisión sistemática mayor probabilidad de desarrollar LPO y posibilidad de malignización a carcinoma oral en pacientes con diabetes, no obstante, estos estudios evaluados fueron de tipo retrospectivo así que no siempre fue posible dilucidar cuál patología se generó primero (Ramos-García y cols., 2021). Con respecto a la hipertensión se ha descrito que su comorbilidad con diabetes propicia la aparición de LPO, y esta asociación es conocida como Síndrome de Grinspan, de todos modos, los resultados no han sido consistentes en los distintos estudios realizados, quedando poco claro si existe asociación en su patogenia o malignización (Alrashdan y cols., 2016; Asensi Anta y cols., 2019). Otra patología que es importante mencionar es la hepatitis. La literatura indica asociación con el LPO, particularmente aquellos con hepatitis tipo C (OR:6,07) (Alaizari y cols., 2016); en otro estudio se detectó 3 pacientes con hepatitis tipo C (Dave y cols., 2021) al igual que en este estudio que correspondió al 50% de esta enfermedad, aunque en ambos casos no hubo relación significativa.

Se ha documentado una asociación significativa entre los ansiolíticos y el desarrollo de LPO con una relación de 3,5:1 en relación a los controles en ese estudio (Dave y cols., 2021); en esta investigación los ansiolíticos fueron el 5° fármaco más consumido entre los pacientes con LPO, empero, cabe destacar que dada la escasa cobertura de la salud mental en la población chilena es posible que varias de estas patologías no estén diagnosticadas y por ende, no reciban tratamiento farmacológico (Vicente y cols., 2016). Análogamente, se ha evidenciado en estudios

caso-control asociación de ansiedad y depresión con LPO (Pippi y cols., 2016) y mayor prevalencia de ánimo depresivo, trastornos del sueño y ansiedad (Adamo y cols., 2015); en este estudio la depresión y otras enfermedades psiquiátricas fueron las 3° y 9° patologías más frecuentes para este DPMO, respectivamente.

Otros fármacos con mayor frecuencia de consumo para LPO fueron los antihipertensivos, hipoglicemiantes, AINEs y terapia tiroidea. Robledo-Sierra y cols. (2013) indicaron mayor consumo significativo de levotiroxina y AINEs en pacientes con LPO, encontrando asociación de este DPMO con el uso de levotiroxina (OR:3,39) mas no con los AINEs; otro estudio observó un porcentaje mayor de pacientes con LPO que comenzaron su terapia tiroidea antes del diagnóstico intraoral, no obstante, la causa sigue siendo desconocida (Dave y cols., 2021). Otro estudio retrospectivo realizado en la University of Florida College of Dentistry encontró que los antihipertensivos, AINEs, hipolipemiantes, drogas psiquiátricas y terapia tiroidea fueron los fármacos más usados en pacientes con LPO, consumiendo al menos 1 fármaco de cada una de las categorías estudiadas; de ello concluyeron que el consumo de estos medicamentos podía ser un factor en la complicación de pacientes con LPO o LLO (Alqahtani y cols., 2018).

Otra vinculación de la diabetes con DPMO fue descrita por Dietrich y cols. (2004), quienes señalaron una asociación significativa entre la diabetes y LO encontrando una prevalencia tres veces mayor que en aquellos pacientes no diabéticos; otro estudio indicó que niveles de glucosa mayores a 100 mg/dL incrementaba el riesgo de presentar LO (Granero Fernandez & Lopez-Jornet, 2017), también en una revisión se evidenció que la diabetes tipo 2 tenía asociación positiva con el desarrollo cáncer oral, siendo esta significativa cuando era analizado en conjunto con el consumo de tabaco y alcohol; del mismo modo se encontró un riesgo relativo mayor de diabetes tipo 2 con el desarrollo de DPMO (Gong y cols., 2015). Además, en este estudio, las mujeres presentaron una prevalencia no significativa de diabetes mellitus (61,9%), al contrastar con la literatura se ha evidenciado que mujeres con diabetes presentan un mayor riesgo significativo de desarrollar cáncer oral que en hombres (Gong y cols., 2015). Si bien dado al diseño retrospectivo de estos estudios impide determinar cuál patología se generó primero y, por ende,

determinar causalidad también se ha demostrado que la diabetes genera aumento de las especies reactivas de oxígeno provocando un estrés oxidativo en las células que causa daño en el ADN, alteraciones epigenéticas como acetilación de histonas y alteración en la expresión de miRNA (Feng y cols., 2013) y/o cambios en diversas vías de señalización relacionadas al ciclo celular, crecimiento y apoptosis (Bouyahya y cols., 2021). Cabe añadir que solo un estudio reportó la relación significativa entre diabetes con EO y una prevalencia del 0,02% (Ramos-Garcia y cols., 2021).

Existe información diversa sobre el uso de hipoglicemiantes y su relación con el desarrollo de cáncer oral. Por un lado, se ha sugerido un rol protector en el uso de metformina ante la progresión e invasión en células humanas de COCE en un modelo *in vitro* (Chen y cols., 2017). Por otro lado, se reportó mayor riesgo de desarrollo de cáncer de próstata y cáncer colorrectal en pacientes tratados con insulina o análogos de insulina (Currie y cols., 2009; Janghorbani y cols., 2012). Además, se ha estudiado que una elevada biodisponibilidad de insulina aumenta la presencia del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) el cual se relaciona negativamente con la actividad enzimática de un miRNA (miR-99a) que reduce la invasión y migración de células del COCE en modelos *in vivo* e *in vitro* (Yen y cols., 2014). El consumo de hipoglicemiantes, en esta investigación, fue mayor en mujeres y en los diagnósticos de LPO, LO y COCE; si bien en este estudio no se especifica cuál tipo de medicamento consumen, debe considerarse que el grupo que registra mayor consumo de estos fármacos presenta también mayor tendencia de malignización, sumado a la ya mencionada posibilidad de carcinogénesis de LPO y LO en pacientes diabéticos.

Si bien la hipertensión arterial y el uso de antihipertensivos, la enfermedad sistémica y fármaco más prevalente de esta investigación, tuvo mayor frecuencia entre los pacientes con LPO, COCE y LO (encontrándose relación estadísticamente significativa únicamente con este último), solo se encontraron asociaciones con COCE en la literatura. Un estudio longitudinal en Corea del Sur que demostró la relación lineal de esta enfermedad sistémica en el desarrollo del cáncer oral, situándola como un factor de riesgo; esta asociación también era significativa

cuando era analizada por separado con el género masculino, en fumadores y pacientes sin tratamiento farmacológico. Además este riesgo incrementaba en pacientes que presentaban concomitancia de hipertensión arterial y diabetes incluso si estos eran no fumadores (Seo y cols., 2020). Otro estudio prospectivo identificó la relación de la hipertensión arterial con un aumento moderado del riesgo para múltiples tipos de cáncer, señalando en particular asociación significativa leve entre presión arterial alta con COCE y cáncer de orofaringe en mujeres, mayores de 53 años y consumidores de alcohol >12 g/día (Christakoudi y cols., 2020). Lo anterior se condice con otros resultados obtenidos en este estudio, donde la hipertensión arterial fue más frecuente en mujeres y con diferencias estadísticamente significativas para las décadas 5° a 7° (54,8%) y 8° a 10° (41,3%), considerando que la diferencia de COCE para el género fue de tan solo un individuo.

Si bien el efecto causal de la hipertensión arterial con el cáncer no está del todo vislumbrado, se piensa que pueden compartir mecanismos patogénicos para ambas patologías, por ejemplo, la inflamación, estrés oxidativo y disfunción endotelial (Dinh y cols., 2014). Por otra parte, se ha mencionado el rol de los fármacos antihipertensivos en el desarrollo de cáncer, pero en la última década algunos autores señalan que no existe un riesgo aumentado de carcinogénesis al utilizar antihipertensivos aunque el riesgo relativo por el uso de terapia combinada de bloqueadores de los receptores de angiotensina y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina no podría ser refutado (Bangalore y cols., 2011); también han indicado un efecto inverso entre el cáncer y la hipertensión, ya que ciertos fármacos antineoplásicos generarían aumento de la presión arterial (Milan y cols., 2014)

Otra patología que presentó una prevalencia estadísticamente significativa con COCE ($*p < 0,0001$) fueron las enfermedades cardiovasculares. Las discrepancias halladas con otros autores que describen la relación inversamente proporcional de la dislipidemia (un tipo de enfermedad cardiovascular) en el desarrollo de cáncer oral, señalando a la baja cantidad lípidos en el plasma sanguíneo (hipolipidemia) como un efecto de la carcinogénesis o como un posible biomarcador del desarrollo de DPMO o COCE (Singh y cols., 2013), pueden deberse a que los pacientes

seleccionados para esta muestra no solo presentaron dislipidemia sino también presentaron arritmia, cardiopatías congénitas o historial de infarto agudo al miocardio por lo que la frecuencia de esta patología aumentó.

En concordancia con lo teorizado para este estudio, se obtuvo que el diagnóstico histopatológico de COCE fue la patología con mayor cantidad de comorbilidades y/o consumo de fármacos, lo cual se asemeja a la información disponible en la literatura que relaciona dichas variables como factor de riesgo de malignización (Csoka & Szyf, 2009; Shephard & Hullah, 2019); los otros diagnósticos histopatológicos que siguieron en frecuencia de comorbilidad y uso de medicamentos fueron la Hiperqueratosis y/o Hiperplasia, Displasia leve y los compatibles con LPO/LLO lo cual se relaciona con lo obtenido en los diagnósticos clínicos, considerando que la hiperqueratosis, hiperplasia y displasia son diagnósticos plausibles para LO (Warnakulasuriya & Ariyawardana, 2016).

Como se mencionó anteriormente, la metilación del ADN, modificación de histonas y regulación de miRNA son los mecanismos epigenómicos asociados a la carcinogénesis oral (Irimie y cols., 2018). La metilación del ADN es el mecanismo más común y estudiado; la hipermetilación se ha observado principalmente en COCE la cual se relaciona con varios procesos celulares como la adhesión célula-célula, la apoptosis, la vía de señalización Wnt y la reparación del ADN (Hema y cols., 2017; Mascolo y cols., 2012). Del mismo modo, se han encontrado numerosos *loci* metilados en LPO e igualmente en COCE, compartiendo estas dos patologías alteraciones epigenéticas (Németh y cols., 2019). Enfermedades sistémicas como los desórdenes neurológicos, las enfermedades autoinmunes y las ya mencionadas diabetes e hiperlipidemia asocian su desarrollo a alteraciones de las vías epigenéticas como la metilación del ADN (Jin & Liu, 2018); esto nos permite hipotetizar en que las patologías orales como DPMO o COCE comparten los mismos mecanismos que podrían desarrollar otras condiciones sistémicas, lo que podría evidenciarse en su concomitancia y la alta prevalencia reportada en este estudio de pacientes con carcinoma, displasia epitelial y LPO.

Se ha reportado también que el citalopram, un antidepresivo, provocó metilación de genes promotores humanos relacionados a la regulación ciclo celular, entre otros,

en un estudio *in vitro* de manera estadísticamente significativa (Kanherkar y cols., 2018). Otro estudio encontró que fármacos de uso común como AINEs o antihipertensivos generaban cambios epigenómicos en relojes biológicos, como el de la senescencia celular, mediante múltiples metilaciones del ADN (Kho y cols., 2021). Considerando que 69,8% de los pacientes que consumían fármacos obtuvieron confirmación diagnóstica de COCE y que se ha evidenciado que fármacos alteran mecanismos que también pueden desencadenar carcinoma oral, es importante considerar el efecto a largo plazo de estos medicamentos en la modificación de vías epigenéticas y sus posibles efectos secundarios.

Las causas de estas desregulaciones recaen en el estilo de vida, la edad, la exposición a factores ambientales, el estrés, la inflamación, y el consumo de tabaco y /o alcohol (Alegría-Torres y cols., 2011). Se ha indicado que el consumo de ácidos grasos poliinsaturados genera radicales libres mutagénicos y estrés oxidativo; el consumo de tabaco en etapas prenatales provoca hipometilación en células orales de los niños expuestos y metilación de *loci* CpG; el consumo de alcohol provoca hipermetilación de genes específicos que regulan el ciclo celular de células madre neuronales en ratones; y por último, se ha reportado que la metilación del ADN es susceptible a la exposición de estrés psicológico provocando hipermetilación del gen codificante para los receptores de glucocorticoides (Alegría-Torres y cols., 2011; Bollati & Baccarelli, 2010). En nuestra investigación, se analizó el consumo por separado y simultáneo de alcohol y tabaco en pacientes con enfermedades sistémicas y que consumían fármacos; los resultados indicaron diferencias estadísticamente significativas para aquellos pacientes que consumían alcohol y tabaco de manera conjunta y que padecían de alguna patología sistémica o consumían fármacos de forma regular.

Esto se extrapola a lo anteriormente mencionado, pues existe un conjunto de factores de riesgo que actúan de manera simultánea indicando esta posible alteración en la homeostasis de las vías de regulación epigenética que afectan el desarrollo de DPMO y/o COCE.

Limitaciones del estudio

Una de las principales limitaciones de esta investigación fue la fuente de datos, ya que estos fueron recopilados a partir de fichas clínicas escritas a mano y por diversos especialistas en el área, lo que no permite aseverar que los criterios fuesen aunados para todos los pacientes. Por otro lado, al ser este un registro hecho a mano produjo que existiesen fichas clínicas poco legibles, incompletas, poco detalladas en cuanto a tipo de fármacos utilizados, detalle del tipo de enfermedades reportadas, descripción de las lesiones o consumo de tabaco y/o alcohol; o que no se encontraran disponibles. Lo anterior tuvo como consecuencia que un porcentaje no menor de pacientes fuesen excluidos de la muestra a pesar de tener diagnósticos de algún DPMO, COCE o CV.

El hecho de que varios pacientes no asistiesen a la realización de biopsias o acudieran a los controles impidió tener un diagnóstico definitivo de las lesiones diagnosticadas, pudiendo generar resultados menos acuciosos y mayor riesgo para los mismos pacientes. Es importante agregar que aquellos diagnósticos clínicos de algún DPMO que resultó ser COCE o CV al estudio histopatológico, fueron agregados en los grupos correspondientes a su diagnóstico definitivo a pesar de que el clínico haya registrado una hipótesis diagnóstica diferente.

Por último, debemos indicar que al ser este un estudio de tipo observacional y retrospectivo no es posible establecer asociaciones ni causalidad entre las distintas variables analizadas, no obstante, es importante la realización de este tipo de estudios considerando la escasez que existe para esta área de investigación por lo que estos datos pueden ser tomados como referencia para analizar en profundidad y con metodologías de tipo longitudinal para valorar el estado de salud de los pacientes y promover medidas de seguimiento y/o tratamiento basadas en la evidencia.

CONCLUSIÓN

De un total de 310 pacientes incluidos en la muestra seleccionada entre los años 2005-2019, un 59,35% correspondió al género femenino siendo este el más frecuente en este estudio. La edad promedio del total de la muestra fue de 58,78 años con mayor recurrencia en la sexta década de vida (27,1%). Además, la edad presentó diferencias estadísticamente significativas en cuanto al género con un promedio de 60,42 años para las mujeres.

Los diagnósticos clínicos más frecuentes del total de la muestra estudiada correspondieron a LPO (29,68%), LO (24,84%) y COCE (17,74%). Los DPMO fueron más frecuentes en mujeres que en hombres.

La LO, LPO y LLO fueron más prevalentes en el género femenino con diferencias significativas para el LPO mientras que los diagnósticos de LE, LVP, EO, QA y ECICH fueron más prevalentes en hombres con diferencias significativas para la QA. En relación con el carcinoma oral, el COCE fue más prevalente en hombres y el CV en mujeres.

Las localizaciones anatómicas más frecuentes de los diagnósticos incluidos en la muestra fueron lengua (34,52%), reborde alveolar/encía/zona retromolar (31,61%) y mucosa yugal (30%). Se encontraron diferencias significativas para LO en reborde alveolar/encía/zona retromolar, mucosa yugal con LPO y LLO; y CV en paladar duro/blando.

La frecuencia de enfermedades sistémicas y uso de fármacos en la población con DMPO y COCE/CV representó un 70,32% y 62,90% respectivamente. Las patologías sistémicas más prevalentes fueron hipertensión arterial, diabetes y depresión. El género femenino presentó mayor cantidad de enfermedades sistémicas, encontrándose mayor prevalencia del género masculino solo en las enfermedades hematológicas (60%) y VIH (100%). Estas condiciones sistémicas se posicionaron en mayor frecuencia entre la 5° y 7° década de vida.

La cantidad de pacientes que consumía fármacos fue mayor en comparación a los que no, y de estos un 34,87% presentó polifarmacia. Los antihipertensivos, AINEs e hipoglicemiantes fueron los más utilizados.

Las mujeres obtuvieron una mayor prevalencia de consumo a excepción de los antiplaquetarios que solo fueron consumidos por hombres. El consumo de fármacos aumentó directamente proporcional a la edad de los pacientes, siendo estadísticamente significativo.

Las lesiones elementales más frecuentes fueron la placa, úlcera y erosión y se relacionan a la tendencia asociada con los diagnósticos más prevalentes de la muestra.

El COCE fue el diagnóstico histopatológico mayormente asociado al consumo de fármacos y enfermedades sistémicas, con diferencias significativas para el consumo de fármacos. Esto podría deberse al efecto de estas variables en la acumulación de modificaciones epigenéticas que propician la carcinogénesis.

La mayoría de los pacientes con enfermedades sistémicas y/o que usaban fármacos no consumían alcohol o tabaco, a excepción de quienes consumían fármacos y sí consumían alcohol. Se evidenció además que aquellos pacientes que consumían tabaco y alcohol de manera simultánea presentaron diferencias significativas al ser agrupados en quienes padecían de comorbilidades o consumían medicamentos prescritos, lo cual se relaciona con los diversos factores de riesgo asociados al consumo de estas drogas lícitas con diversas patologías en el cuerpo humano.

A través de los datos obtenidos en esta investigación se podrá hacer comparaciones a largo plazo con aquellos pacientes que continúen su tratamiento o establecer nuevos parámetros para el registro y seguimiento de nuevos pacientes.

REFERENCIAS

- Adamo, D., Ruoppo, E., Leuci, S., Aria, M., Amato, M., & Mignogna, M. D. (2015). Sleep disturbances, anxiety and depression in patients with oral lichen planus: a case-control study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 29(2), 291–297. <https://doi.org/10.1111/JDV.12525>
- Adorno-Farias, D., Maturana-Ramírez, A., Farías-Vergara, M., Franco-Martínez, M., Iriarte-Hernández, M., Sáez-Salgado, R., Cortés-Araya, J., & Ortega-Pinto, A. (2010). Carcinoma Verrucoso Oral: Reporte de un Caso Clínico y Revisión de 20 Casos del Instituto de Referencia en Patología Oral (IREPO), Chile. *Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral*, 3(3), 132–135. http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0719-01072010000300006&lng=es&tlng=es.
- Aghbari, S., Abushouk, A., Attia, A., Elmaraezy, A., Menshawy, A., Ahmed, M., Elsaadany, B., & Ahmed, E. (2017). Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A meta-analysis of 20095 patient data. *Oral Oncology*, 68, 92–102. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.03.012>
- Aguirre-Echebarría, P., & Aguirre-Urizar, J. M. (2008). Displasia epitelial: Concepto y significación. *Avances En Odontoestomatología*, 24(1), 81–88. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852008000100008&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Aitken-Saavedra, J. P., Díaz-Valdivia, A., Adorno-Farias, D., Maturana-Ramirez, A., Tarquinio, S., Duarte da Silva, K., & Fernandez-Ramires, R. (2017). Frequency and histoclinic pathology of malignant and potentially malignant disorders of oral cavity in Chile. *Journal of Oral Diagnosis*, 2, 1–6. <https://doi.org/10.5935/2525-5711.20170029>
- Alaizari, N. A., Al-Maweri, S. A., Al-Shamiri, H. M., Tarakji, B., & Shugaa-Addin, B. (2016). Hepatitis C virus infections in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Australian Dental Journal*, 61(3), 282–287. <https://doi.org/10.1111/ADJ.12382>
- Alegría-Torres, J. A., Baccarelli, A., & Bollati, V. (2011). Epigenetics and lifestyle. *Epigenomics*, 3(3), 267–277. <https://doi.org/10.2217/epi.11.22>

- Alqahtani, M., Woods, T. R., Smith, M. H., Bhattacharyya, I., Cohen, D. M., Islam, M. N., & Fitzpatrick, S. G. (2018). Medication use and medical history of 155 patients with oral lichenoid lesions: A retrospective study. *General Dentistry*, 66(2), 40-45. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29513234/>
- Alrashdan, M. S., Cirillo, N., & McCullough, M. (2016). Oral lichen planus: a literature review and update. *Archives of Dermatological Research*, 308(8), 539–551. <https://doi.org/10.1007/S00403-016-1667-2>
- Alter, B., Giri, N., Savage, S., & Rosenberg, P. (2009). Cancer in dyskeratosis congenita. *Blood*, 113(26), 6549–6557. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2008-12-192880>
- Amarasinghe, A. A. H. K., Usgodaarachchi, U. S., Johnson, N. W., & Warnakulasuriya, S. (2018). High Prevalence of Lifestyle Factors Attributable for Oral Cancer, and of Oral Potentially Malignant Disorders in Rural Sri Lanka. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 19(9), 2485–2492. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.9.2485>
- Arvanitidou, I., Nikitakis, N., Georgaki, M., Papadogeorgakis, N., Tzioufas, A., & Sklavounou, A. (2018). Multiple primary squamous cell carcinomas of the lower lip and tongue arising in discoid lupus erythematosus: a case report. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 125(2), e22–e30. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.08.012>
- Asensi Anta, E., Sardañés Martínez, S., Izquierdo Gómez, K., Jané Salas, E., Estrugo Debesa, A., & López López, J., (2019). Factores asociados a la malignización del liquen plano oral. Revisión de la literatura. *Avances En Odontoestomatología*, 35(3), 131–137. <https://doi.org/10.4321/s0213-12852019000300005>
- Atsuta, Y., Suzuki, R., Yamashita, T., Fukuda, T., Miyamura, K., Taniguchi, S., Iida, H., Uchida, T., Ikegame, K., Takahashi, S., Kato, K., Kawa, K., Nagamura-Inoue, T., Morishima, Y., Sakamaki, H., Kodera, Y., & Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (2014). Continuing increased risk of oral/esophageal cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults in association with chronic graft-versus-host disease. *Annals of Oncology*, 25(2), 435–441. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt558>

- Bangalore, S., Kumar, S., Kjeldsen, S. E., Makani, H., Grossman, E., Wetterslev, J., Gupta, A. K., Sever, P. S., Gluud, C., & Messerli, F. H. (2011). Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324,168 participants from randomised trials. *The Lancet. Oncology*, *12*(1), 65–82. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70260-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70260-6)
- Bassyoni, L. (2018). *Oral potentially malignant disorders clinical database at the oral and maxillofacial surgery department, McGill University Health Centre* (Master thesis, Faculty of Dentistry McGill University, Montreal, Canada). eScholarship@McGill. <https://escholarship.mcgill.ca/concern/theses/8049g737f>
- Böckle, B. C., Wilhelm, M., Müller, H., Götsch, C., & Sepp, N. T. (2010). Oral mucous squamous cell carcinoma—an anticipated consequence of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED). *Journal of the American Academy of Dermatology*, *62*(5), 864–868. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.06.061>
- Bollati, V., & Baccarelli, A. (2010). Environmental Epigenetics. *Heredity*, *105*(1), 105–112. <https://doi.org/10.1038/hdy.2010.2>
- Bologna, J., Jorizzo, J., Schaffer, J., Callen, J., Cerroni, L., Heymann, W., Hruza, G., Mancini, A., Patterson, J., Röcken, M., & Schwarz, T. (2016). *Dermatología: Principales diagnósticos y tratamientos* (3ra ed., pp. 1-42). Elsevier España.
- Bongiorno, M., Rivard, S., Hammer, D., & Kentosh, J. (2017). Malignant transformation of oral leukoplakia in a patient with dyskeratosis congenita. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, *124*(4), e239–e242. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.08.001>
- Bórquez M, P., Capdeville F, F., Madrid M, A., Veloso O, M., & Cárcamo P, M. (2011). Sobrevida global y por estadios de 137 pacientes con cáncer intraoral: Experiencia del Instituto Nacional del Cáncer. *Revista Chilena de Cirugía*, *63*(4), 351–355. <https://doi.org/10.4067/s0718-40262011000400003>
- Bouyahya, A., Menyiy, N. El, Oumeslakht, L., Allam, A. El, Balahbib, A., Rauf, A., Muhammad, N., Kuznetsova, E., Derkho, M., Thiruvengadam, M., Shariati, M. A., & Omari, N. El. (2021). Preclinical and Clinical Antioxidant Effects of Natural Compounds against Oxidative Stress-Induced Epigenetic Instability in Tumor Cells. *Antioxidants*, *10*(10),1553. <https://doi.org/10.3390/antiox10101553>

- Candia, J., Fernández, A., Somarriva, C., & Horna-Campos, O. (2018). Mortalidad por cáncer oral en Chile, 2002-2012. *Revista Médica de Chile*, *146*(4), 487–493. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872018000400487>
- Casparis, S., Borm, J., Tektas, S., Kamarachev, J., Locher, M., Damerau, G., Grätz, K., & Stadlinger, B. (2015). Oral lichen planus (OLP), oral lichenoid lesions (OLL), oral dysplasia, and oral cancer: retrospective analysis of clinicopathological data from 2002-2011. *Oral and Maxillofacial Surgery*, *19*(2), 149–156. <https://doi.org/10.1007/s10006-014-0469-y>
- Cassel, S., Carouge, D., Gensburger, C., Anglard, P., Burgun, C., Dietrich, J.-B., Aunis, D., & Zwiller, J. (2006). Fluoxetine and cocaine induce the epigenetic factors MeCP2 and MBD1 in adult rat brain. *Molecular Pharmacology*, *70*(2), 487–492. <https://doi.org/10.1124/mol.106.022301>
- Chaturvedi, A. K., Anderson, W. F., Lortet-Tieulent, J., Curado, M. P., Ferlay, J., Franceschi, S., Rosenberg, P. S., Bray, F., & Gillison, M. L. (2013). Worldwide Trends in Incidence Rates for Oral Cavity and Oropharyngeal Cancers. *Journal of Clinical Oncology*, *31*(36), 4550-4559. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.3870>
- Chaturvedi, A. K., Udaltsova, N., Engels, E. A., Katznel, J. A., Yanik, E. L., Katki, H. A., Lingen, M. W., & Silverberg, M. J. (2020). Oral Leukoplakia and Risk of Progression to Oral Cancer: A Population-Based Cohort Study. *Journal of the National Cancer Institute*, *112*(10), 1047–1054. <https://doi.org/10.1093/jnci/djz238>
- Chen, C. H., Tsai, H. T., Chuang, H. C., Shiu, L. Y., Su, L. J., Chiu, T. J., Luo, S. D., Fang, F. M., Huang, C. C., & Chien, C. Y. (2017). Metformin disrupts malignant behavior of oral squamous cell carcinoma via a novel signaling involving Late SV40 factor/Aurora-A. *Scientific Reports*, *7*(1), 1358. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01353-8>
- Chen, Y. W., Kao, S. Y., Wang, H. J., & Yang, M. H. (2013). Histone modification patterns correlate with patient outcome in oral squamous cell carcinoma. *Cancer*, *119*(24), 4259–4267. <https://doi.org/10.1002/cncr.28356>
- Choudhary, S., Mcleod, ; Michael, Torchia, D., & Romanelli, P. (2012). Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, *5*(12), 18-22.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3533323/>

- Christakoudi, S., Kakourou, A., Markozannes, G., Tzoulaki, I., Weiderpass, E., Brennan, P., Gunter, M., Dahm, C. C., Overvad, K., Olsen, A., Tjønneland, A., Boutron-Ruault, M. C., Madika, A. L., Severi, G., Katzke, V., Kühn, T., Bergmann, M. M., Boeing, H., Karakatsani, A., ... Tsilidis, K. K. (2020). Blood pressure and risk of cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *International Journal of Cancer*, *146*(10), 2680–2693. <https://doi.org/10.1002/ijc.32576>
- Cordero-T., K., Torres-M., C., Anabalón-T, P., Fernández-S, M. J., Suzarte-R, J., Wu-T, K., Asencio-O, C., & Salas-G, M. C. (2020). Screening de Lesiones Orales Malignas y Potencialmente Malignas en Funcionarios de Universidad de Valparaíso y Universidad Viña del Mar Durante los Años 2016-2017. *International Journal of Odontostomatology*, *14*(2), 172-176. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2020000200172>.
- Csoka, A. B., & Szyf, M. (2009). Epigenetic side-effects of common pharmaceuticals: A potential new field in medicine and pharmacology. *Medical Hypotheses*, *73*(5), 770–780. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2008.10.039>
- Currie, C. J., Poole, C. D., & Gale, E. A. M. (2009). The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetología*, *52*(9), 1766–1777. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1440-6>
- Dabin, J., Fortuny, A., & Polo, S. E. (2016). Epigenome Maintenance in Response to DNA Damage. *Molecular Cell*, *62*(5), 712–727. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.04.006>
- Dave, A., Shariff, J., & Philipone, E. (2021). Association between oral lichen planus and systemic conditions and medications: Case–control study. *Oral Diseases*, *27*(3), 515–524. <https://doi.org/10.1111/odi.13572>
- de Oliveira Ribeiro, A., da Silva, L. C., & Martins-Filho, P. R. (2014). Prevalence of and risk factors for actinic cheilitis in Brazilian fishermen and women. *International Journal of Dermatology*, *53*(11), 1370–1376. <https://doi.org/10.1111/ijd.12526>
- Dietrich, T., Reichart, P. A., & Scheifele, C. (2004). Clinical risk factors of oral leukoplakia in a representative sample of the US population. *Oral Oncology*, *40*(2), 158–163. [https://doi.org/10.1016/s1368-8375\(03\)00145-3](https://doi.org/10.1016/s1368-8375(03)00145-3)

- Dinh, Q. N., Drummond, G. R., Sobey, C. G., & Chrissobolis, S. (2014). Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. *BioMed Research International*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/406960>
- Dionne, K. R., Warnakulasuriya, S., Binti Zain, R., & Cheong, S. C. (2015). Potentially malignant disorders of the oral cavity: Current practice and future directions in the clinic and laboratory. *International Journal of Cancer*, 136(3), 503–515. <https://doi.org/10.1002/ijc.28754>
- Don, K., Ramani, P., Ramshankar, V., Sherlin, H., Premkumar, P., & Natesan, A. (2014). Promoter hypermethylation patterns of P16, DAPK and MGMT in oral squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Indian Journal of Dental Research*, 25(6), 797–805. <https://doi.org/10.4103/0970-9290.152208>
- Dost, F., Lê Cao, K. A., Ford, P. J., & Farah, C. S. (2013). A retrospective analysis of clinical features of oral malignant and potentially malignant disorders with and without oral epithelial dysplasia. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 116(6), 725–733. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2013.08.005>
- El-Sakka, H., Kujan, O., & Farah, C. S. (2018). Assessing miRNAs profile expression as a risk stratification biomarker in oral potentially malignant disorders: A systematic review. *Oral Oncology*, 77, 57–82. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.11.021>
- Espinoza, I., Rojas, R., Aranda, W., & Gamonal, J. (2003). Prevalence of oral mucosal lesions in elderly people in Santiago, Chile. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 32(10), 571-575. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0714.2003.00031.x>
- Farah, C. S., Kujan, O., Prime, S., & Zain, R. B. (2019). Oral Mucosal Malignancies. In C. Farah, R. Balasubramaniam, & M. McCullough (Eds.), *Contemporary Oral Medicine* (1st ed., pp. 1249–1436). Springer, Cham. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-72303-7>
- Farah, C. S., Woo, S.-B., Zain, R. B., Sklavounou, A., McCullough, M. J., & Lingen, M. (2014). Oral Cancer and Oral Potentially Malignant Disorders. *International Journal of Dentistry*, 2014, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2014/853479>
- Feller, L., Altini, M., & Lemmer, J. (2013). Inflammation in the context of oral cancer. *Oral Oncology*, 49(9), 887–892.

<https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.07.003>

- Feng, B., Ruiz, M. A., & Chakrabarti, S. (2013). Oxidative-stress-induced epigenetic changes in chronic diabetic complications. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, *91*(3), 213–220. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2012-0251>
- Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Colombet, M., Mery, L., Piñeros, M., Znaor, A., Soerjomataram, I., & Bray, F. (2020). *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr/today>
- Fernandes, M. S., Girisha, B. S., Viswanathan, N., Sripathi, H., & Noronha, T. M. (2015). Discoid lupus erythematosus with squamous cell carcinoma: a case report and review of the literature in Indian patients. *Lupus*, *24*(14), 1562–1566. <https://doi.org/10.1177/0961203315599245>
- Fitzpatrick, S. G., Hirsch, S. A., & Gordon, S. C. (2014). The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A systematic review. *The Journal of the American Dental Association*, *145*(1), 45–56. <https://doi.org/10.14219/jada.2013.10>
- Fonseca, F. P., Brennan, P. A., Gomez, R. S., Pontes, H. A. R., Fregnani, E. R., Lopes, M. A., Vargas, P. A., Fregnani, E. R., Lopes, M. A., & Vargas, P. A. (2019). Oral Lichen Planus and the Lichenoid Group of Diseases. In P. Brennan, T. Aldridge, & R. Dwivedi (Eds.), *Premalignant Conditions of the Oral Cavity* (1st ed., pp. 97–117). Head and Neck Cancer Clinics. Springer. https://doi.org/10.1007/978-981-13-2931-9_6
- Ganesh, D., Sreenivasan, P., Ohman, J., Wallström, M., Braz-Silva, P. H., Giglio, D., Kjeller, G., & Hasséus, B. (2018). Potentially malignant oral disorders and cancer transformation. *Anticancer Research*, *38*(6), 3223–3229. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12587>
- Garcia-Pola, M. J., Llorente-Pendás, S., Seoane-Romero, J. M., Berasaluce, M. J., & García-Martín, J. M. (2016). Thyroid Disease and Oral Lichen Planus as Comorbidity: A Prospective Case-Control Study. *Dermatology*, *232*(2), 214–219. <https://doi.org/10.1159/000442438>
- Gillenwater, A. M., Vigneswaran, N., Fatani, H., Saintigny, P., & El-Naggar, A. K. (2014). Proliferative verrucous leukoplakia: Recognition and differentiation from conventional leukoplakia and mimics. *Head & Neck*, *36*(11), 1662–1668. <https://doi.org/10.1002/hed.23505>

- Gong, Y., Wei, B., Yu, L., & Pan, W. (2015). Type 2 diabetes mellitus and risk of oral cancer and precancerous lesions: a meta-analysis of observational studies. *Oral Oncology*, *51*(4), 332–340. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.01.003>
- González-Moles, M., Ruiz-Ávila, I., González-Ruiz, L., Ayén, Á., Gil-Montoya, J., & Ramos-García, P. (2019). Malignant transformation risk of oral lichen planus: A systematic review and comprehensive meta-analysis. *Oral Oncology*, *96*, 121–130. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.07.012>
- Granero Fernandez, M., & Lopez-Jornet, P. (2017). Association between smoking, glycaemia, blood lipoproteins and risk of oral leukoplakia. *Australian Dental Journal*, *62*(1), 47–51. <https://doi.org/10.1111/adj.12431>
- Grein Cavalcanti, L., Lyko, K., Araújo, R., Amenábar, J., Bonfim, C., & Torres-Pereira, C. (2015). Oral leukoplakia in patients with Fanconi anaemia without hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatric Blood & Cancer*, *62*(6), 1024–1026. <https://doi.org/10.1002/pbc.25417>
- Hema, K. N., Smitha, T., Sheethal, H. S., & Mirnalini, S. A. (2017). Epigenetics in oral squamous cell carcinoma. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, *21*(2), 252-259. https://doi.org/10.4103/jomfp.jomfp_150_17
- Hessen, E., Lossius, M. I., Reinvang, I., & Gjerstad, L. (2006). Influence of Major Antiepileptic Drugs on Attention, Reaction Time, and Speed of Information Processing: Results from a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Withdrawal Study of Seizure-free Epilepsy Patients Receiving Monotherapy. *Epilepsia*, *47*(12), 2038–2045. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00805.x>
- Ho, M. W. (2013). Patients with both oral leukoplakia and oral submucous fibrosis had a higher rate of malignant transformation compared to patients with oral leukoplakia or oral submucous fibrosis alone. *The Journal of Evidence-Based Dental Practice*, *13*(4), 183–184. <https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2013.10.009>
- Instituto Nacional del Cáncer (NIH). (2017). *Factores de riesgo de cáncer - Tabaco*. Instituto Nacional Del Cáncer. <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/tabaco>
- Iocca, O., Sollecito, T., Alawi, F., Weinstein, G., Newman, J., De Virgilio, A., Di Maio, P., Spriano, G., Pardiñas-López, S., & Shanti, R. (2020). Potentially malignant

- disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head & Neck*, 42(3), 539–555. <https://doi.org/10.1002/hed.26006>
- Irimie, A. I., Ciocan, C., Gulei, D., Mehterov, N., Atanasov, A. G., Dudea, D., & Berindan-Neagoe, I. (2018). Current Insights Into Oral Cancer Epigenetics. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(3), 670. <https://doi.org/10.3390/ijms19030670>
- Janghorbani, M., Dehghani, M., & Salehi-Marzijarani, M. (2012). Systematic Review and Meta-analysis of Insulin Therapy and Risk of Cancer. *Hormones & Cancer*, 3(4), 137–146. <https://doi.org/10.1007/s12672-012-0112-z>
- Jin, Z., & Liu, Y. (2018). DNA methylation in human diseases. *Genes & Diseases*, 5(1), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2018.01.002>
- Jithesh, P. V., Risk, J. M., Schache, A. G., Dhanda, J., Lane, B., Liloglou, T., & Shaw, R. J. (2013). The epigenetic landscape of oral squamous cell carcinoma. *British Journal of Cancer*, 108(2), 370–379. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.568>
- Juodzbaly, G., Kasradze, D., Cicciù, M., Sudeikis, A., Banys, L., Galindo-Moreno, P., & Guobis, Z. (2016). Modern molecular biomarkers of head and neck cancer. Part I. Epigenetic diagnostics and prognostics: Systematic review. *Cancer Biomarkers: section A Of Disease markers*, 17(4), 487–502. <https://doi.org/10.3233/CBM-160666>
- Kanherkar, R. R., Getachew, B., Ben-Sheetrit, J., Varma, S., Heinbockel, T., Tizabi, Y., & Csoka, A. B. (2018). The Effect of Citalopram on Genome-Wide DNA Methylation of Human Cells. *International Journal of Genomics*, 2018, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2018/8929057>
- Kho, M., Wang, Y. Z., Char, D., Zhao, W., Ratliff, S. M., Mosley, T. H., Peyser, P. A., Kardia, S. L. R., & Smith, J. A. (2021). Accelerated DNA methylation age and medication use among African Americans. *Aging*, 13(11), 14604-14629. <https://doi.org/10.18632/aging.203115>
- Kujan, O., Khattab, A., Oliver, R., Roberts, S., Thakker, N., & Sloan, P. (2007). Why oral histopathology suffers inter-observer variability on grading oral epithelial dysplasia: an attempt to understand the sources of variation. *Oral Oncology*, 43(3), 224–231. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2006.03.009>
- Lanza, L., & Pérez, M. (2014) Lesiones elementales de la mucosa bucal. Guía para

- el diagnóstico clínico de patologías de la mucosa bucal. *Actas Odontológicas*, 12(1), 14-20. <https://doi.org/10.22235/ao.v12i1.917>
- Li, D., Li, J., Li, C., Chen, Q., & Hua, H. (2017). The Association of Thyroid Disease and Oral Lichen Planus: A Literature Review and Meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 8, 310. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00310>
- Lloyd-Lavery, A., Hodgson, T., Coupe, N., Bond, S., Shah, K., Espinosa, O., Payne, M., Middleton, M., & Matin, R. (2016). Delayed oral toxicity from long-term vemurafenib therapy. *The British Journal of Dermatology*, 174(5), 1159–1160. <https://doi.org/10.1111/bjd.14457>
- Lötsch, J., Schneider, G., Reker, D., Parnham, M. J., Schneider, P., Geisslinger, G., & Doehring, A. (2013). Common non-epigenetic drugs as epigenetic modulators. *Trends in Molecular Medicine*, 19(12), 742–753. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2013.08.006>
- 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. *Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral*, 11(3), 147–151. <https://doi.org/10.4067/s0719-01072018000300147>
- Mascolo, M., Siano, M., Ilardi, G., Russo, D., Merolla, F., De Rosa, G., & Staibano, S. (2012). Epigenetic Disregulation in Oral Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 13(2), 2331–2353. <https://doi.org/10.3390/ijms13022331>
- Mawardi, H., Elad, S., Correa, M., Stevenson, K., Woo, S., Almazrooa, S., Haddad, R., Antin, J., Soiffer, R., & Treister, N. (2011). Oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: clinical presentation and treatment outcomes. *Bone Marrow Transplantation*, 46(6), 884–891. <https://doi.org/10.1038/bmt.2011.77>
- Mehrotra, D. (2019). Oral Submucous Fibrosis. In P. Brennan, T. Aldridge, & R. Dwivedi (Eds.), *Premalignant Conditions of the Oral Cavity* (pp. 159–184). Head and Neck Cancer Clinics. Springer. https://doi.org/10.1007/978-981-13-2931-9_8
- Mello, F. W., Miguel, A. F. P., Dutra, K. L., Porporatti, A. L., Warnakulasuriya, S., Guerra, E. N. S., & Rivero, E. R. C. (2018). Prevalence of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral*

- Pathology & Medicine*, 47(7), 633–640. <https://doi.org/10.1111/jop.12726>
- Milan, A., Puglisi, E., Ferrari, L., Bruno, G., Losano, I., & Veglio, F. (2014). Arterial hypertension and cancer. *International Journal of Cancer*, 134(10), 2269–2277. <https://doi.org/10.1002/ijc.28334>
- Ministerio de Salud. (2017). *Informe de Principales Resultados Tercera Versión de la Encuesta de Calidad de Vida y Salud ENCAVI 2015-2016*. <http://epi.minsal.cl/encavi-2018/>
- Ministerio de Salud. (2018). *Encuesta Nacional de Salud 2016-2017*. http://epi.minsal.cl/ens_tableau_ens/
- Mitchell, R., Fausto, N., Aster, J. C., Kumar, V., & Abbas, A. K. (2012). *Compendio de Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional* (8th ed). Elsevier.
- 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/s0718-402620140006000010>
- Morales, A., Jara, G., Werlinger, F., Cabello, R., Espinoza, I., Giacaman, R., Lee, X., Carvajal, P., Arteaga, O., Cavalla, F., Corral, C., Baeza, M., Rodríguez, G., León, S., Gambetta, K., & Gamonal, J. (2020). Sinopsis de la Situación de Salud Oral en Chile - Parte II: Diagnósticos Poblacionales de Salud Oral. *International Journal of Interdisciplinary Dentistry*, 13(2), 88–94. <https://doi.org/10.4067/S2452-55882020000200088>
- Nagai, H., Fujioka-Kobayashi, M., Ohe, G., Hara, K., Takamaru, N., Uchida, D., Tamatani, T., Fujisawa, K., & Miyamoto, Y. (2014). Antitumour effect of valproic acid against salivary gland cancer in vitro and in vivo. *Oncology Reports*, 31, 1453–1458. <https://doi.org/10.3892/or.2013.2959>
- Nagao, T., Ikeda, N., Fukano, H., Hashimoto, S., Shimozato, K., & Warnakulasuriya, S. (2005). Incidence rates for oral leukoplakia and lichen planus in a Japanese population. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 34(9), 532–539. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2005.00349.x>
- Nagao, T., Warnakulasuriya, S., Hasegawa, S., Sakuma, H., Miyabe, S., Komaki, K., Ishii, K., Machida, J., Kimura, M., Kuroyanagi, N., Saito, T., Takeuchi, G., Ohyabu, T., Shimozato, K., & Hashimoto, S. (2016). Elucidating risk factors for oral leukoplakia affecting gingivae in Japanese subjects. *Translational*

- Research in Oral Oncology*, 1, 1-11.
<https://doi.org/10.1177/2057178X16654704>
- Nair, D. R., Pruthy, R., Pawar, U., & Chaturvedi, P. (2012). Oral cancer: Premalignant conditions and screening--an update. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 8 Suppl 1, S57-S66. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.92217>
- Namburu J, R., Poosarla C, S., & Baddam V, R. R. (2020). Reporting frequency of potentially malignant oral disorders and oral cancer: A 10-year retrospective data analysis in a teaching dental institution. *Journal of Dr. NTR University of Health Sciences*, 9(2), 124–131.
https://doi.org/10.4103/JDRNTRUHS.JDRNTRUHS_6_20
- Németh, C. G., Röcken, C., Siebert, R., Wiltfang, J., Ammerpohl, O., & Gassling, V. (2019). Recurrent chromosomal and epigenetic alterations in oral squamous cell carcinoma and its putative premalignant condition oral lichen planus. *PLOS ONE*, 14(4), e0215055. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0215055>
- Neville, B. W., Damm, D. D., Allen, C. M., & Chi, A. C. (2016a). Dermatological Diseases. *Oral and Maxillofacial Pathology* (4th ed, pp. 690–760). Elsevier.
- Neville, B. W., Damm, D. D., Allen, C. M., & Chi, A. C. (2016b). Epithelial Pathology. *Oral and Maxillofacial Pathology* (4th ed, pp. 331–421). Elsevier.
- Oliveira, D. T., de Moraes, R. V., Filho, J. F. F., Neto, J. F., Landman, G., & Kowalski, L. P. (2006). Oral verrucous carcinoma: a retrospective study in São Paulo Region, Brazil. *Clinical Oral Investigations*, 10(3), 205–209.
<https://doi.org/10.1007/S00784-006-0050-7>
- Otero Rey, E. M., Yáñez-Busto, A., Rosa Henriques, I. F., López-López, J., & Blanco-Carrión, A. (2019). Lichen planus and diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Oral Diseases*, 25(5), 1253–1264.
<https://doi.org/10.1111/ODI.12977>
- Pennacchiotti, G., Álvarez, C., Montes, R., Cárcamo, M., Sáez, R., & Martínez, M. J. (2020). Epstein-Barr Virus in Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma of Chilean Patients. *International Journal of Oral and Dental Health*, 6(1),106.
<https://doi.org/10.23937/2469-5734/1510106>
- Pereira, J. dos S., Carvalho, M. V, Henriques, A., de Queiroz-Camara, T., Miguel, M., & Freitas, R. A. (2011). Epidemiology and correlation of the

- clinicopathological features in oral epithelial dysplasia: analysis of 173 cases. *Annals of Diagnostic Pathology*, 15(2), 98–102. <https://doi.org/10.1016/J.ANNDIAGPATH.2010.08.008>
- Pippi, R., Romeo, U., Santoro, M., Del Vecchio, A., Scully, C., & Petti, S. (2016). Psychological disorders and oral lichen planus: matched case-control study and literature review. *Oral Diseases*, 22(3), 226–234. <https://doi.org/10.1111/ODI.12423>
- Ramos-Garcia, P., Roca-Rodriguez, M. del M., Aguilar-Diosdado, M., & Gonzalez-Moles, M. A. (2021). Diabetes mellitus and oral cancer/oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *Oral Diseases*, 27(3), 404–421. <https://doi.org/10.1111/ODI.13289>
- Rapado-González, O., Martínez-Reglero, C., Salgado-Barreira, A., López-López, R., Suárez-Cunqueiro, M. M., & Muínelo-Romay, L. (2019). miRNAs in liquid biopsy for oral squamous cell carcinoma diagnosis: Systematic review and meta-analysis. *Oral Oncology*, 99, 104465. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.104465>
- Reibel, J., Gale, N., Hille, J., Hunt, J. L., Lingen, M., Muller, S., Sloan, P., Tilakaratne, W. M., Westra, W. H., Williams, M. D., Vigneswaran, N., Fatani, H. A., Odell, E. W., & Zain, R. B. (2017). Oral potentially malignant disorders and oral epithelial dysplasia. In A. K. El-Naggar, J. K. C. Chan, J. R. Grandis, T. Takata, & P. J. Slootweg (Eds.), *World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours* (4th ed, pp. 112–115). International Agency for Research on Cancer.
- Rekha, K. P., & Angadi, P. V. (2010). Verrucous carcinoma of the oral cavity: a clinico-pathologic appraisal of 133 cases in Indians. *Oral Maxillofacial Surgery*, 14(4), 211–218. <https://doi.org/10.1007/s10006-010-0222-0>
- Ren, Z. H., Hu, C. Y., He, H. R., Li, Y. J., & Lyu, J. (2020). Global and regional burdens of oral cancer from 1990 to 2017: Results from the global burden of disease study. *Cancer Communications*, 40(2–3), 81–92. <https://doi.org/10.1002/cac2.12009>
- Richards, D. (2018). Prevalence of oral potentially malignant disorders. *Evidence-Based Dentistry*, 19(4), 120–121. <https://doi.org/10.1038/SJ.EBD.6401348>
- Riera, P. S., & Martínez, B. R. (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>.

- Robledo-Sierra, J., Mattsson, U., & Jontell, M. (2013). Use of systemic medication in patients with oral lichen planus - a possible association with hypothyroidism. *Oral Diseases*, *19*(3), 313–319. <https://doi.org/10.1111/odi.12009>
- Roopashree, M. R., Gondhalekar, R. V, Shashikanth, M. C., George, J., Thippeswamy, S. H., & Shukla, A. (2010). Pathogenesis of oral lichen planus-a review. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, *39*(10), 729–734. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2010.00946.x>
- Santelices Ch, M. J., Cárcamo I, M., Brenner A, C., & Montes F, R. (2016). Cáncer oral en Chile: Revisión de la literatura. *Revista Médica de Chile*, *144*(6), 758–766. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872016000600011>
- Sarode, G. S., Sarode, S. C., Maniyar, N., Sharma, N., Yerwadekar, S., & Patil, S. (2019). Recent trends in predictive biomarkers for determining malignant potential of oral potentially malignant disorders. *Oncology Reviews*, *13*(2), 139–148. <https://doi.org/10.4081/oncol.2019.424>
- Seo, J.-H., Kim, Y.-D., Park, C.-S., Han, K.-D., & Joo, Y.-H. (2020). Hypertension is associated with oral, laryngeal, and esophageal cancer: a nationwide population-based study. *Scientific Reports*, *10*(1), 10291. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67329-3>
- Sethi, N., Wright, A., Wood, H., & Rabbitts, P. (2014). MicroRNAs and head and neck cancer: reviewing the first decade of research. *European Journal of Cancer*, *50*(15), 2619–2635. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.07.012>
- Sharma, S., Kelly, T. K., & Jones, P. A. (2010). Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis*, *31*(1), 27–36. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgp220>
- Shephard, M., & Hullah, E. (2019). Systemic Diseases with an Increased Risk of Oral Squamous Cell Carcinoma. In Peter Brennan, T. Aldridge, & R. Dwivedi (Eds.), *Premalignant Conditions of the Oral Cavity* (pp. 119–158). Head and Neck Cancer Clinics. Springer. https://doi.org/10.1007/978-981-13-2931-9_7
- Shephard, M. K., Schifter, M., & Palme, C. E. (2012). Multiple oral squamous cell carcinomas associated with autoimmune polyendocrinopathy–candidiasis–ectodermal dystrophy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, *114*(6), e36–e42. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2012.04.013>
- Singh, A. K., Chauhan, R., Anand, K., Singh, M., Das, S. R., & Sinha, A. K. (2021).

- Prevalence and Risk Factors for Oral Potentially Malignant Disorders in Indian Population. *Journal of Pharmacy & BioAllied Sciences*, 13(5), 398-401. https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS_751_20
- Singh, S., Ramesh, V., Premalatha, B., Prashad, K. V., & Ramadoss, K. (2013). Alterations in serum lipid profile patterns in oral cancer. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*, 4(2), 374-378. <https://doi.org/10.4103/0976-9668.116994>
- Sloan, P., Gale, N., Hunter, K., Lingen, M., Nylander, K., Reibel, J., Salo, T., & Zain, R. B. (2017). Malignant surface epithelial tumours. In A. K. El-Naggar, J. K. C. Chan, J. R. Grandis, T. Takata, & P. J. Slootweg (Eds.), *World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours* (4th ed., pp. 109–111). International Agency for Research on Cancer.
- 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>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Timlin, H., Wu, M., Crespo-Bosque, M., Geetha, D., Ingolia, A., Haque, U., Towns, M. C., & Grader-Beck, T. (2019). Clinical Characteristics of Hydralazine-induced Lupus. *Cureus*, 11(6), e4996. <https://doi.org/10.7759/cureus.4996>
- Ushijima, T., & Zdenko, H. (2020). Epigenetics: Potential in diagnostics, therapy, and prevention. In C. P. Wild, E. Weiderpass, & B. W. Stewart (Eds.), *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention* (pp. 206–214). International Agency for Research on Cancer.
- Vicente, B., Saldivia, S., & Pihán, R. (2016). Prevalencias y brechas hoy: salud mental mañana. *Acta Bioethica*, 22(1), 51-61. <http://dx.doi.org/10.4067/S1726-569X2016000100006>
- Vigarios, E., Lamant, L., Delord, J. P., Fricain, J. C., Chevreau, C., Barrés, B., Gomez-Roca, C., Boulanger, M., & Sibaud, V. (2015). Oral squamous cell

- carcinoma and hyperkeratotic lesions with BRAF inhibitors. *British Journal of Dermatology*, 172(6), 1680–1682. <https://doi.org/10.1111/bjd.13610>
- Warnakulasuriya, S., Johnson, N. W., & Van Der Waal, I. (2007). Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 36(10), 575–580. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0714.2007.00582.X>
- Warnakulasuriya, S., & Ariyawardana, A. (2016). Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 45(3), 155–166. <https://doi.org/10.1111/jop.12339>
- Warnakulasuriya, S., Kovacevic, T., Madden, P., Coupland, V., Sperandio, M., Odell, E., & Møller, H. (2011). Factors predicting malignant transformation in oral potentially malignant disorders among patients accrued over a 10-year period in South East England. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 40(9), 677–683. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2011.01054.x>
- Warnakulasuriya, Saman. (2009). Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncology*, 45(4–5), 309–316. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.06.002>
- Warnakulasuriya, Saman. (2018). Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 125(6), 582–590. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.03.011>
- Warnakulasuriya, Saman, & Greenspan, J. S. (Eds.). (2020). *Textbook of Oral Cancer*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-32316-5>
- Warnakulasuriya, Saman, 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. (2021). 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*, 27(8), 1862–1880. <https://doi.org/10.1111/odi.13704>
- Wiklund, E. D., Gao, S., Hulf, T., Sibbritt, T., Nair, S., Costea, D. E., Villadsen, S. B., Bakholdt, V., Bramsen, J. B., Sørensen, J. A., Kroghdahl, A., Clark, S. J., & Kjems, J. (2011). MicroRNA Alterations and Associated Aberrant DNA Methylation Patterns across Multiple Sample Types in Oral Squamous Cell

Carcinoma. *PLoS ONE*, 6(11), e27840.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027840>

Wild, C. P., Weiderpass, E., & Stewart, B. W. (2020). *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention*. International Agency for Research on Cancer.

World Health Organization. (2021). *WHO report on the global tobacco epidemic 2021: addressing new and emerging products*.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240032095>

Wright, J. T. (2010). Oral Manifestations in the Epidermolysis Bullosa Spectrum. *Dermatologic Clinics*, 28(1), 159-164. <https://doi.org/10.1016/j.det.2009.10.022>

Yen, Y. C., Shiah, S. G., Chu, H. C., Hsu, Y. M., Hsiao, J. R., Chang, J. Y., Hung, W. C., Liao, C. T., Cheng, A. J., Lu, Y. C., & Chen, Y. W. (2014). Reciprocal regulation of microRNA-99a and insulin-like growth factor I receptor signaling in oral squamous cell carcinoma cells. *Molecular Cancer*, 13(6).
<https://doi.org/10.1186/1476-4598-13-6>

ANEXOS Y APÉNDICES

Anexo 1. Ficha clínica de la Clínica de Medicina Oral - FOUCH



Fecha:

Docente:

Ayudante/Alumno:

HISTORIA CLÍNICA

ANAMNESIS

1. Datos personales:

Nombre: _____

RUN: _____ Edad: _____ Género _____ FechaNac: _____

Nacionalidad: _____ Est.Civil: _____

Fono(s): +56 (9) _____ / (22) _____

Dirección: _____

Profesión /Ocupación: _____ Previsión Social: _____

2. Motivo de Consulta

3. Anamnesis Próxima: (Enfermedad Actual)

4. Anamnesis Remota Familiar (Estado de salud padres, hermanos, hijos)

5. Anamnesis Remota Personal

Enfermedad	Si/No	Controlada	Fármacos
Diabetes			
Hipertensión Arterial			
Respiratorio			
Cardiovascular			
Inmunológico			
Neurológico			
Psiquiátrico			
Gastroenterológico			
Hematológico			
ETS			
Hepatitis			
Otras			
Alergias			
Fármacos			

B) Antecedentes Quirúrgicos: Intervención _____ Fecha _____

_____ Intervención _____ Fecha _____

_____ Intervención _____ Fecha _____

Obs. (Complicaciones):

C) Antecedentes Gineco-Obstétricos:

Embarazos:

Partos:

Abortos:

Terapia Hormonal :

D) Hábitos:

Tabaco	Si	No	Hace _____ años / Cantidad _____ diarios Desde los: _____ años Obs:
Alcohol	Si	No	Veces x semana _____ Tipo:
Otros	Si	No	

Cepillado Diario: _____ veces al día; Colutorio: Si _____ / No _____; Seda: Si _____ / No _____ Otro: _____

6. Examen Físico General:

Postura corporal; Deambulación; Actitud Psíquica; Fascies, Constitución; Piel y Fanéreos; Nutrición; Presión; Pulso; Temperatura; Linfonodos.

Alteraciones: SÍ () * NO ()

Cual (es)*:

7. Examen Físico Segmentario:

Cráneo (biotipo, pelo, otros); Cara (biotipo, fascies, asimetrías); Ojos (pupilas, escleras, conjuntivas, reflejo fotomotor); Oídos (pabellón, función); Nariz (pirámide nasal, permeabilidad); Oclusión; ATM (músculos, ruidos); Cuello (simetría, tiroides, ganglios).

Alteraciones: SÍ () * NO ()

Cual (es)*:

8. Examen Intraoral:

Labios; Comisuras; Encías; Mucosas; Vestíbulos; Frenillos; Paladar Blando; paladar Duro; Piso de boca; Lengua; Dientes.

Alteraciones: SI () * NO ()

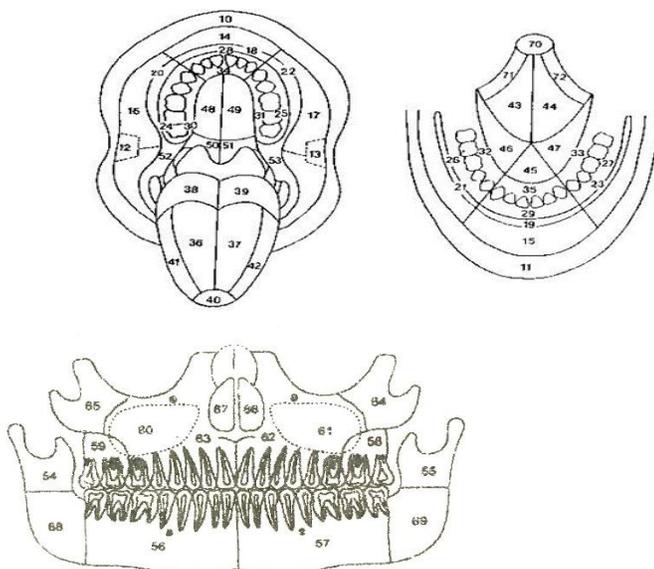
Cual (es)*:

Desdentado: NO () Parcial () Total ()

Uso de prótesis: SÍ () NO (); Tipo:

Fecha instalación:

Ubicación de la lesión:



Descripción de la lesión:**Foto: Si** _____ **No** _____

Lesión elemental:
Forma:
Localización:
Límites:
Consistencia:
Color:
Tamaño:
Movilidad:
Síntomas:
Evolución:

9. Exámenes Complementarios*Imagológicos; Laboratorio; Otros (Sialometría, Test alergia)***10. Hipótesis Dignóstica** _____**11. Diagnóstico Histopatológico:** _____**Histopatólogo:** Dr(a). _____**12. Evolución*:****Indicar en ROJO cuando el paciente sea dado de alta.*

Fecha	Descripción

Anexo 2. Consentimiento Informado para pacientes de la Clínica de Medicina Oral, toma de biopsia y registro fotográfico.



Clínica de Medicina Oral FOUCH

CONSENTIMIENTO INFORMADO: BIOPSIAS DE MUCOSA ORAL Y GLÁNDULAS SALIVALES MENORES.

El siguiente documento tiene como objetivo informar acerca del procedimiento de toma de biopsia, los riesgos y beneficios de la intervención e indicaciones pre y post quirúrgica. Así, Ud. podrá consentir de forma libre, voluntaria e informada la realización del procedimiento.

1. ACERCA DEL DIAGNÓSTICO: Por medio del presente documento el profesional responsable del procedimiento Dr.(a), RUT, informa al paciente Sr. (a)RUT..... que ha realizado una evaluación clínico-imagenológica permitiendo obtener el diagnóstico presunto de y que requiere de confirmación o exclusión por medio de un procedimiento quirúrgico (biopsia).

2. ACERCA DE LA BIOPSIA: La biopsia consiste en tomar una muestra parcial o total del tejido de interés, a través de distintos métodos quirúrgicos (bisturí, punción, raspado, punch u otro) con anestesia local, permitiendo el posterior estudio histopatológico por un especialista en Patología Buco Maxilofacial, colaborando con el diagnóstico definitivo de su lesión o enfermedad.

La biopsia será de tipo..... (excisional/incisional) y será tomada de la siguiente localización anatómica: La que traerá como beneficio el Diagnóstico Definitivo y/o Tratamiento de su patología.

3. ACERCA DE LAS COMPLICACIONES: Las complicaciones que se pueden presentar durante o posterior al procedimiento quirúrgico, de lo más frecuente a las más raras son: inflamación, Infección, hemorragia (sangrado abundante), dolor en el área intervenida (propio del procedimiento), equimosis o hematomas, parestesia (disminución de la sensibilidad), disestesia (alteraciones en la sensibilidad), anestesia (perder la sensibilidad); generalmente estas complicaciones se presentan de forma transitoria. Además, se podría producir una reacción alérgica a algún elemento contenido en la anestesia local.

4. ACERCA DE LA MEDICACIÓN: Para dicho procedimiento quirúrgico es **POSIBLE** que necesite medicación pre y/o post operatoria la cual será indicada y de responsabilidad del profesional que solicita o realiza el procedimiento quirúrgico, mediante receta médica, entregando las indicaciones orales y escritas.

5. DE LAS INDICACIONES A SEGUIR: En todo procedimiento de biopsia es necesario seguir ciertas indicaciones que permitirán que la recuperación sea óptima. Las indicaciones son:

- Mantener apretada la gasa durante 30 min.
- No enjuagarse ni hacer gárgaras después de la intervención (biopsia) x 2 días.
- Sólo si persiste el sangrado, lávese las manos con jabón y coloque una gasa sobre la zona intervenida y mantener 30 min más.
- Reposo relativo por 24 hrs post-biopsia, sin realizar esfuerzo físico

- No fumar por 5 días.
- No beber alcohol por 3 días.
- Alimentación blanda y fría, por el lado contrario a la biopsia.
- Mantener higiene bucal normal, con cepillado suave, cuidando la zona intervenida.
- Puede aplicar frío localizado con bolsa de hielo o compresas frías post-biopsia por máximo 10 minutos, 3 veces al día.
- No manipular los puntos de sutura (en caso de haber recibido sutura)
- En caso de complicaciones descritas anteriormente, contactarse con el profesional a cargo de la intervención o acudir directamente a la clínica de medicina oral.

6. CONSECUENCIAS DE LA NO REALIZACIÓN DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO: La no realización de la toma de biopsia implica no poder brindar un diagnóstico certero de la patología que Ud. padece impidiendo como consecuencia brindar un tratamiento adecuado.

7. ACERCA DE LA FOTOGRAFÍA CLÍNICA:

La fotografía clínica es necesaria para el registro y controlar la evolución de su patología, por lo que _____ (SI/NO) autorizo la toma de fotografía clínica.

Mis fotografías, además, podrían servir de instrumento de enseñanza para otros profesionales y alumnos de la facultad de Odontología, por lo que _____ (SI/NO) autorizo su uso con fines docentes o científicos.

8. RESPONSABILIDADES Y CONSENTIMIENTO:

Por lo tanto, yo,
RUT:

1.- Declaro que he advertido al profesional tratante de posibles alergias a medicamentos o sustancias, enfermedades sistémicas que padezco o cualquier otra circunstancia que pudiera complicar la intervención o agravar el post - operatorio.

2.- Declaro que el profesional tratante me ha informado y explicado el objetivo de la biopsia, del procedimiento, de las complicaciones, por lo que ____ (SI/NO) doy mi consentimiento para realizar este procedimiento.

Nombre y Firma Paciente
o representante legal

Nombre y Firma Profesional

Anexo 3. Formulario de solicitud de examen histopatológico.



Fecha de envío: / /

SOLICITUD DE EXAMEN HISTOPATOLÓGICO

Av. La Paz Nº 750 — Fono 29781808 — Independencia — Santiago Chile
correo-e: sap.fo@odontologia.uchile.cl

(Uso Exclusivo Servicio)

Nº

Fecha Recepción

Tiene Biopsia Anterior en este Servicio Sí No

Identificación del paciente:

Apellido Paterno		Apellido Materno		Nombres	
Rut		Fecha de Nac:		Sexo	Edad
Dirección				Comuna	
Teléfono Fijo		Teléfono Celular		Correo e	

Antecedentes Médicos personales

Patologías Sistémicas	
Tratamiento Farmacológicos	
Alergias	

Consumo de tabaco

Si		No		Ex -Fumador	
Edad de inicio					
Cantidad (Cig/día)					

Consumo de Alcohol

Si		No		Ex -Bebedor	
Edad de inicio					
Cantidad (veces/sem)					

Datos del Profesional Solicitante

Nombre			
Dirección		Teléfono	
Correo			

Datos Clínicos de la Lesión

Tipo	Mácula	Pápula	Placa	Nódulo	Tumor	Ulcera	Vesícula	Otra
Forma	Esférica	Ovoide	Irregular	Otra			Número	
Consistencia	Blanda	Firme	Dura	Fluctuante	Base	Sésil	Pediculada	
Localización				Superficie				Color
Tamaño (mm)		Tiempo de evolución		Biopsia previa	Si	No	Dg. Histopatológico previo:	
Síntomas asociados				Tratamientos previos				

Antecedentes Imagenológicos

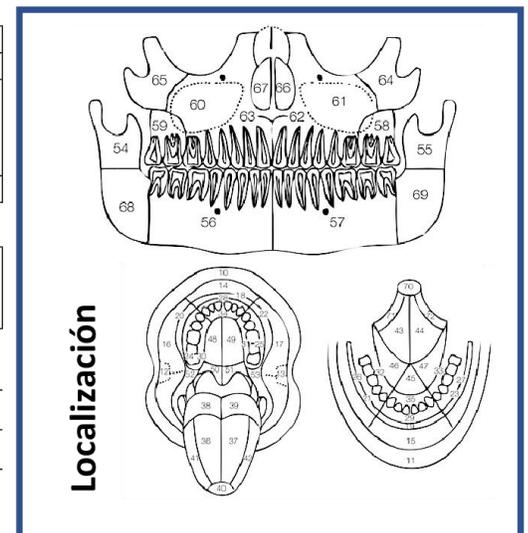
Se realizó examen imagenológico	Si	No
Tipo de examen		
<p>Nota: Favor adjuntar examen(es) imagenológico(s) del caso. Para un correcto diagnóstico histopatológico es importante evaluar estos exámenes; estos serán devueltos junto al informe histopatológico de biopsia.</p>		
Envía examen imagenológico	Si	No

Observaciones Adicionales

--

Hipotesis Diagnóstica

1.-
2.-
3.-



Anexo 4. Acta de aprobación del Comité de Ético Científico de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile.



FACULTAD DE
ODONTOLOGÍA
UNIVERSIDAD DE CHILE

COMITÉ ÉTICO
CIENTÍFICO

ACTA DE APROBACION DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Ed 22/12/2014

Dra. MA.TorresPdte./ Dr. E.Rodríguez/ Srta. A.Herrera/Dra. B. Urzúa O./ Dra. X. Lee M./ Srta. K. Lagos B./ Sra. I.Cornejo P./ Sra. V. Rodríguez D./

ACTA N°:14

1. Acta De Aprobación De Protocolo De Estudio N° 2014/29

2. Miembros del Comité Ético-Científico de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile participantes en la aprobación del Proyecto:

Dra. M^a Angélica Torres V
Presidente CEC

Srta. Karin Lagos
Secretaria CEC

Dr. Eduardo Rodríguez
Miembro permanente del CEC

Dra. Blanca Urzúa
Miembro permanente del CEC

Srta. Ma. Isabel Cornejo
Miembro permanente del CEC

Dra. Ximena Lee
Miembro permanente del CEC

Srta. Andrea Herrera
Miembro permanente del CEC

3. Fecha d Aprobación: 17 de Diciembre 2014.

4. Titulo completo del proyecto: en español: "DIAGNÓSTICO, MANEJO Y TRATAMIENTO DE LESIONES POTENCIALMENTE MALIGNAS Y MALIGNAS DEL TERRITORIO BUCOMAXILOFACIAL/ IDENTIFYING GENETIC ALTERATIONS DURING ORAL TUMOR DEVELOPMENT". En ingles: IDENTIFYING GENETIC ALTERATIONS DURING ORAL TUMOR DEVELOPMENT" Proyecto FONDECYT versión 25/05/2014

5. Investigador responsable: Dr. Ricardo Fernández Ramires, Genetista

6. Institución Patrocinante: FONDECYT, Facultad de Odontología de la Universidad de Chile

7. Documentación Revisada:

- Propuesta Fondecyt versión 25-05-2014
- Consentimiento Informado (CI) versión 03-11-2014
- Currículo del investigador responsable
- Nómina de los coinvestigadores y colaboradores directos de la investigación.
- Material que se utilizará: muestras, secuenciadores, información que se entregará a los participantes, entre otros.
- Cartas de aceptación:
 - Carta de Director del Instituto Nacional del Cáncer Mauro Salinas Cortés, y del Dr. Fabio Valdés, Investigador del Instituto Nacional del Cáncer de aceptación del estudio.
 - Carta del Comité Biobanco de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile comprometiéndolo el uso de muestras.

Ed 22/12/2014

- Carta de la Dra. Sandra Beatriz Chaves de la Facultad de Odontología de la Universidad de Pelotas, Brasil, aprobando el uso de muestras.

8. Carácter de la población: Se estudia población con lesiones potencialmente malignas y malignas del territorio bucomaxilofacial para determinar qué tipo de mutaciones genéticas caracterizan el desarrollo de cáncer y así mejorar el diagnóstico pronóstico y en el futuro poder diseñar estrategias de tratamiento de estos pacientes.

9. Fundamentación de la aprobación

El comité ético científico considera que el proyecto del Dr. Ricardo Fernández tiene mucha relevancia en investigación en salud bucal, y para la sociedad, contribuyendo a mejorar las herramientas para un diagnóstico precoz, de esta terrible enfermedad como es el cáncer oral; mejorar los protocolos de tratamiento y obtener un mejor pronóstico para los pacientes. El proyecto del Dr. Ricardo Fernández respeta la confidencialidad de los datos personales y muestras de los pacientes de su investigación. Las muestras donadas solo se usarán para propósito de investigación de mutaciones genéticas relacionadas con la progresión de cáncer bucomaxilofacial. El proyecto se ajusta a las pautas éticas de investigación con seres humanos (Declaración de Helsinki, CIOMS, Ley 20.124) y la relación riesgo/beneficio es aceptable. El formulario de consentimiento informado cumple con los requisitos éticos exigidos. Los antecedentes curriculares del Investigador Principal garantizan la ejecución del proyecto dentro de los marcos éticamente aceptables.

En consecuencia, el Comité Ético Científico de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, Aprueba por unanimidad de sus miembros el proyecto Fondecyt versión 25-05-2014: **en español: "DIAGNÓSTICO, MANEJO Y TRATAMIENTO DE LESIONES POTENCIALMENTE MALIGNAS Y MALIGNAS DEL TERRITORIO BUCOMAXILOFACIAL/ IDENTIFYING GENETIC ALTERATIONS DURING ORAL TUMOR DEVELOPMENT". En ingles: IDENTIFYING GENETIC ALTERATIONS DURING ORAL TUMOR DEVELOPMENT"** bajo la conducción del Dr. Ricardo Fernández, profesor de la Facultad de Odontología de la U. de Chile.

El Dr. Ricardo Fernández asume el compromiso de enviar a este Comité cualquier enmienda realizada durante la ejecución del protocolo y una copia del Informe final de resultados. Este Comité se reserva el derecho de monitorear este proyecto si lo considera necesario y el investigador deberá, bajo mutuo acuerdo, presentar los antecedentes solicitados.


Dra. María Angélica Torres V.
Presidente C.E.C

c/c.: Investigador Principal y Secretaría C.E.C.

