



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

**“COMPARACIÓN DE NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D ENTRE  
PACIENTES CON Y SIN CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS  
SEGÚN SU HÁBITO TABÁQUICO”**

**Rodrigo Ignacio Fuentes Díaz**

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

**TUTOR PRINCIPAL**

**Dr. Juan Pablo Aitken Saavedra**

**TUTORES ASOCIADOS**

**Dra. Andrea Paz Maturana Ramírez**

**Dr. Gabriel Rojas Zúñiga**

**Adscrito a ProyectoPRI-ODO 19-001  
Santiago - Chile  
2023**





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

**“COMPARACIÓN DE NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D ENTRE  
PACIENTES CON Y SIN CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS  
SEGÚN SU HÁBITO TABÁQUICO”**

**Rodrigo Ignacio Fuentes Díaz**

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

**TUTOR PRINCIPAL**

**Dr. Juan Pablo Aitken Saavedra**

**TUTORES ASOCIADOS**

**Dra. Andrea Paz Maturana Ramírez**

**Dr. Gabriel Rojas Zúñiga**

**Adscrito a Proyecto PRI-ODO 19-001  
Santiago - Chile  
2023**

## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a mi mamá, por apoyarme durante todo el proceso, tu amor y cariño, estando siempre que lo necesité. Este logro es tan mío como tuyo, porque es la suma del esfuerzo de ambos durante tantos años para lograr llegar a este momento. A mi madrina, que siempre estuvo preocupada de mí a la distancia en todo el proceso dándome ánimos y apoyándome en lograr la meta. Mencionar a “Andy”, mi perrito, que llegó en mi primer año de universidad a ser una alegría y acompañarme en las largas noches de estudio y casos clínicos.

Para Constanza, por siempre estar ahí para ayudarme en todo momento, ser una guía en general y en clínica también, ya que aprendí mucho de ti. Muchas gracias por tu amor y preocupación en cada paso que fui dando en la universidad, creo que las palabras sobran, tú sabes lo importante que fuiste en todo esto.

También agradecer a mis tutores Dr. Juan Pablo Aitken, Dra. Andrea Maturana y Dr. Gabriel Rojas, por la disposición, la paciencia y acompañamiento durante el proceso de tesis, junto con mis compañeros de tesis Antonia y Dante, que gran parte de este proceso lo hicimos juntos, avanzando juntos y aprendiendo más de patología oral.

Gracias, a todos los amigos que fui haciendo en este camino, sobre todo a Gabriel (se logró y saliendo juntos), Diego, Natalia, Bárbara y muchos más, que ayudaron con momentos de risas y apoyo emocional en esos días un poco más difíciles en clínica o luego de algún certamen.

Mención especial a mi compañera de clínica “Barby”, que todo el proceso de clínica y atender pacientes fue mucho más sencillo atendiendo contigo como compañera, dándonos ánimo, apoyándonos y siempre preocupados el uno por el otro para que lográramos pasar las clínicas.

A mis docentes de clínica, Dr. Latapiat y Dra. Cerda, muchas gracias por la paciencia, el conocimiento y el apoyo entregado en clínica. Por ayudarme en la creación de mi criterio como Cirujano Dentista. También a mi docente de periodoncia de 3er año, la Dra. Marión Arce, que con sus palabras en uno de los días de clínica fue una particular motivación para seguir aprendiendo y creciendo como futuro dentista.

Por último, pero no menos importante, a mis compañeros de liceo Enoc y Rodrigo, a pesar de no vernos tanto siempre estuvieron ahí para cuando necesité conversar o apoyo. Los quiero, saben que son importante en este proceso también.

Para mis amigos que conocí jugando, que fueron el mejor método para distraerse de la U y reírnos mucho, Cristóbal, Ignacio, Franco y Brian.

Muchas gracias, a todas las personas que pasaron por mi vida en este proceso de formación y que ayudaron de una u otra forma en llegar a este momento.

## INDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN Y MARCO TEÓRICO:</b> .....	1
1.1 Vitamina D .....	1
1.2 Cáncer oral .....	2
1.3 Cáncer y vitamina D .....	4
1.4 Tabaquismo .....	5
1.5 Tabaquismo y vitamina D .....	6
1.6 Vitamina D, Tabaquismo y Cáncer oral .....	6
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS</b> .....	7
2.1 Pregunta .....	7
2.2 Hipótesis .....	7
2.3 Objetivo general: .....	7
2.4 Objetivos específicos: .....	8
<b>3. METODOLOGÍA</b> .....	8
3.1 Diseño del estudio .....	8
3.2 Descripción de la muestra .....	8
3.3 Criterios de exclusión .....	9
3.4 Aspectos éticos del estudio .....	9
3.5 Descripción de la intervención .....	9
3.6 Determinación de niveles séricos de Vitamina D .....	10
3.7 Determinación del hábito tabáquico .....	11
3.8 Análisis Estadístico de los resultados .....	11
<b>4. RESULTADOS:</b> .....	12
<b>5. DISCUSIÓN:</b> .....	16
<b>6. CONCLUSIÓN:</b> .....	21

<b>7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>22</b>
<b>8. Anexos: .....</b>	<b>32</b>
8.1 Aprobación del comité de ética.....	32
8.2 CONSENTIMIENTO INFORMADO .....	33
8.3 FICHA CLÍNICA.....	39

## 1. Resumen

**Introducción:** En la actualidad, la hipovitaminosis D es un problema de salud pública, que ha llevado a realizar una mayor investigación sobre su efecto en el organismo, debido a su amplia relación con diferentes funciones. Su déficit puede estar relacionado con el desarrollo de diversas patologías sistémicas y cánceres, entre estos, el Carcinoma Oral de Células Escamosas (COCE). Respecto al COCE, el tabaco está entre sus principales factores de riesgo, sin embargo, no hay suficientes estudios sobre la relación entre fumar e hipovitaminosis D, lo que podría ser relevante para las personas con este hábito.

**Objetivo:** Comparar niveles séricos de vitamina D entre pacientes con y sin Carcinoma Oral de Células Escamosas, según hábito tabáquico.

**Materiales y métodos:** Se llevó a cabo un estudio analítico observacional de casos y controles mediante un reclutamiento progresivo multicéntrico, con la participación de un total de 105 sujetos, 42 con Carcinoma Oral de Células Escamosas(COCE) y 63 sin COCE . Los participantes fueron distribuidos en cuatro grupos independientes según el diagnóstico de Carcinoma Oral de Células Escamosas y su hábito tabáquico. Los niveles plasmáticos de vitamina D3 fueron registrados y organizados en una hoja de cálculo, sobre la cual se realizó un análisis estadístico descriptivo utilizando la media y la desviación estándar como parámetros. Los grupos de estudio se subdividieron en fumadores (con y sin COCE) y no fumadores (con y sin COCE). La normalidad de la distribución de los datos, fue evaluada mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Las medianas entre los grupos de estudio se compararon utilizando la prueba de Kruskal-Wallis. Para la comparación de dos grupos, se recurrió a la prueba de Mann-Whitney. Para evaluar las relaciones entre las categorías de fumadores según el índice IPA y la presencia o ausencia de COCE, se empleó el análisis de correlación de Spearman. Se consideraron significativas las diferencias con una probabilidad de error alfa ( $p$ ) inferior a 0.05. Todos los análisis fueron llevados a cabo utilizando el software STATA 11.0.

**Resultados:** El promedio de edad de los pacientes incluidos en el estudio fue de 60.9 (DS=12.007) años. De los pacientes con COCE 22 eran fumadores y 20 no fumadores. De los pacientes sin COCE, 21 eran fumadores y 42 eran no fumadores. Niveles séricos de vitamina D de pacientes fumadores fue 20.04 mg/ml, mientras que el de los no fumadores fue 24.50 mg/ml independiente de si presentaban o no COCE ( $p=0.0133$ ). Al comparar los 4 grupos en estudio respecto a los niveles de vitamina D, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo “sanos no fumadores” 25.04 ng/ml versus, el grupo de “pacientes con COCE fumadores” 19.65 ng/ml ( $p=0.0006$ ).

**Conclusiones:** La diferencia observada en los niveles de vitamina D entre fumadores y no fumadores sugiere la posibilidad de que el tabaco influya en los niveles séricos de esta vitamina. Estos hallazgos podrían indicar que el efecto del tabaco podría comprometer el posible efecto antineoplásico de la vitamina D en el desarrollo de cáncer oral, dado que se ha vinculado la deficiencia de vitamina D con un mayor riesgo de padecer COCE



## **1. INTRODUCCIÓN Y MARCO TEÓRICO:**

### **1.1 Vitamina D**

La vitamina D es un secoesteroide, liposoluble en grasa. Es producido en la piel por la exposición a rayos ultravioleta B de la luz solar y también se puede obtener al consumir algunos alimentos, como lácteos fortificados y aceites de pescado. En piel, se produce a partir del 7-dehidrocolesterol, tras la irradiación, el 7-dehidrocolesterol produce previtamina D<sub>3</sub>, que sufre una reordenación sensible a la temperatura, para finalmente, producir vitamina D<sub>3</sub> (Christakos y cols., 2016).

La vitamina D, está biológicamente inactiva y requiere de una serie de procesos para poder realizar sus diversas funciones. Una vez que es absorbida desde la dieta y/o sintetizada en la piel, ingresa a la circulación sanguínea y es transportada en sangre por la proteína de unión a vitamina D (DBP) hasta el hígado. En el hígado, se hidroxila para producir 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> 25(OH)D<sub>3</sub>, conocido como calcidiol, que es la principal forma circulante de la vitamina D (Heaney y cols., 2009). Esta molécula sigue siendo inactiva y vuelve al torrente sanguíneo hasta el riñón, donde recibe la segunda hidroxilación por acción de la enzima CYP27B1, convirtiéndose en 1,25- dihidroxivitamina D (1,25 (OH) 2D), conocida como calcitriol, forma activa de la vitamina D y que permite sus diversas funciones fisiológicas (Zhang & Naughton, 2010).

La deficiencia de vitamina D es actualmente un importante problema de salud pública en el mundo y múltiples estudios asocian su déficit con distintas enfermedades.

Entre las principales funciones de la vitamina D activa, calcitriol, está regular el metabolismo del calcio y fosfato, esencial para la remodelación ósea (Bikle, 2016). Junto con ello, existen estudios que evalúan su rol en otras enfermedades sistémicas como hipertensión, diabetes mellitus, enfermedades autoinmunes y cáncer. Esto se debe a que existe una amplia distribución del receptor de vitamina D (VDR) en las células del organismo, lo que explica sus variadas funciones. El

3% del genoma humano es regulado por el metabolito activo de la vitamina D (Bouillon y cols., 2008).

El calcitriol es responsable de las acciones biológicas genómicas y no genómicas. En la vía genómica, el calcitriol ingresa a la célula y se une al VDR, formando un complejo, que constituye un heterodímero con el receptor de retinoide X (RXR), que se une a secuencias específicas de ADN en genes diana conocidas como elementos de respuesta a la vitamina D (VDRE). Estos últimos están presentes en varios genes humanos implicados en funciones endocrinas y autocrinas/paracrinas, como la inhibición de la proliferación celular, promoción de la diferenciación celular, apoptosis y regulación inmune. Por lo tanto, se ha planteado la hipótesis de que el calcitriol contribuye a la acción preventiva y terapéutica en cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares y las infecciones. En la vía no genómica, el calcitriol se une al VDR de la membrana plasmática, desencadenando vías de transducción de señales que producen respuestas rápidas, como la rápida absorción intestinal de calcio, secreción de insulina, regulación del cloruro y canales de calcio en los osteoblastos y la rápida migración de las células endoteliales (Craveiro y cols., 2019; Holick, 2007).

## **1.2 Cáncer oral**

El cáncer oral y labio, es el decimosexto cáncer más prevalente a nivel mundial, con más de 350.000 casos nuevos estimados, presenta su mayor incidencia en centro sur de Asia, con más de 170 mil casos nuevos según la última estadística de la Globocan 2020 (Globocan, 2020).

La Globocan en 2020 señala que el cáncer oral y orofaríngeo representa el 1.9% del total de cánceres a nivel mundial (Globocan, 2020). En Chile, se estima que corresponde al 1.6% del total de cánceres (Riera S & Martínez R, 2005).

Un estudio del Instituto Nacional del Cáncer (INC) de Chile, determinó que la supervivencia global del cáncer oral fue de 57% a los 5 años, disminuyendo a 46%

a los 10 años (Bórquez M y cols., 2011). En otro estudio, se describió una supervivencia global de 46% a los 5 años y 34,3% a los 10 años (Momares y cols., 2014). En un estudio más reciente con datos de pacientes diagnosticados en la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, se han descrito una supervivencia global aún más pobre a los 5 años, de sólo 33,9% (Maraboli-Contreras, 2018).

El cáncer oral más común es el Carcinoma Oral de Células Escamosas (COCE), que constituye más del 90% de los cánceres de boca. Se considera que algunos COCE pueden provenir de desórdenes orales potencialmente malignos (DOPM) que presentan transformación maligna (El-Naggar y cols. 2017).

Entre los factores de riesgo más asociados con el desarrollo de COCE, están el consumo de tabaco y alcohol (El-Naggar y cols., 2017).

El COCE puede surgir desde cualquier parte de la mucosa oral, incluyendo labios, lengua, piso de boca, mucosa, encías, paladar duro y trígono retromolar. Aunque el diagnóstico es relativamente sencillo, su diagnóstico tardío es frecuente (Montero y Patel, 2015). La prevalencia es mayor en hombres y, en relación con la edad, es mayor en pacientes de 45 años y más (Maraboli-Contreras y cols., 2018).

Histológicamente, el COCE se puede clasificar en bien diferenciado, moderada o pobremente diferenciado, según grado de semejanza con epitelio escamoso normal y cantidad de producción de queratina. Estos grados no se relacionan con su comportamiento biológico. El COCE bien diferenciado se caracteriza por nidos, cordones e islas de células grandes con citoplasma rosado, puentes intercelulares prominentes y núcleos redondos, hipercromáticos. Las células disqueratósicas y perlas escamosas son prominentes. El pleomorfismo celular y nuclear, la hipercromasia nuclear y las figuras mitóticas, incluidas las formas atípicas, aumentan con el grado del tumor (El-Naggar y cols., 2017).

Clínicamente podemos encontrarlo como úlceras que no cicatrizan, lesiones exofíticas, tumores, leucoplásicas o eritroplásicas (OMS, 2022).

### **1.3 Cáncer y vitamina D**

En los últimos años, diversos estudios (Yuan y cols. 2014, Afzal y cols. 2013; ML Slattery 2007) han asociado niveles altos de vitamina D circulante, con la reducción del riesgo de progresión de diversos cánceres como vejiga, mama, colorrectal, entre otros, sugiriendo que la vitamina D podría presentar efectos antineoplásicos en relación a la proliferación y diferenciación de las células tumorales (Fathi y cols., 2019). Se ha demostrado que la vitamina D natural o sintética, induce la apoptosis de células cancerosas y es probable que desempeñen un papel en la terapia del cáncer. En este sentido, estudios han propuesto una relación entre niveles séricos bajos de vitamina D y un mayor riesgo de cáncer (Fathi y cols., 2019).

Estudios han demostrado que la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  y sus análogos, ralentizan el crecimiento de células cancerosas al detenerlas en fase  $G_0/G_1$  del ciclo celular, al inducir su diferenciación o apoptosis. Además,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  altera la adhesión, migración celular y reduce la invasividad de células cancerosas. Se considera que menores concentraciones de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , podría incidir en la progresión de células cancerosas (Höbaus y cols., 2013; Swami y cols., 2012).

Afzal y cols., describieron que bajos niveles de calcidiol se asoció con un mayor riesgo de cánceres relacionados con el tabaco, como el COCE, ya que la vitamina D podría ser un mediador de la carcinogénesis de sustancias químicas del humo del tabaco. Existe una asociación positiva entre la hipovitaminosis D y el riesgo de COCE, esto quiere decir que los pacientes con niveles deficientes de vitamina D, presentan un mayor riesgo de desarrollar COCE (Afzal y cols., 2013).

## 1.4 Tabaquismo

El tabaquismo presenta una diversidad de efectos adversos dentro de los que se incluyen cáncer, enfermedades cardiovasculares y pulmonares (National Center for Chronic Disease, Health Promotion Office on, & Health, 2014). En cavidad oral, el fumar cigarrillos y/o masticar tabaco, se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollo de cáncer y desórdenes orales potencialmente malignos (DOPM), entre otras patologías (Lee, Taneja, & Vassallo, 2012).

El tabaco contiene múltiples moléculas carcinogénicas, especialmente hidrocarburos policíclicos y nitrosaminas. En el humo del tabaco, se han encontrado más de 7000 sustancias químicas y más de 60 carcinógenos conocidos, una exposición repetida puede afectar los mecanismos de reparación del ADN y generar alteraciones genéticas que afectan el crecimiento y regulación celular normal, lo que podría llevar al desarrollo de cáncer (Warren y cols., 2013).

Al comparar entre pacientes con uso ocasional o nulo de tabaco y/o alcohol, y pacientes con cáncer oral fumadores, existe una asociación significativa entre pacientes fumadores y el cáncer oral, pero no así al comparar pacientes con cáncer oral, fumadores o no, versus pacientes fumadores, lo que sugiere que hay factores adicionales que inciden en el desarrollo de cáncer oral y no solo el consumo de tabaco (Gangane, Chawla, Anshu, Gupta, & Sharma, 2007).

El riesgo de cáncer fue 3,43 veces mayor en fumadores en comparación con no fumadores. En estudios de seguimiento, se observó que el nivel de riesgo es similar al de un no fumador, luego de 10 a 20 años después del cese de hábito tabáquico (Warnakulasuriya y cols., 2010) (Bouvard, V y cols., 2022). En algunos cánceres, dejar de fumar al momento del diagnóstico, puede reducir el riesgo de morir de 30% a 40%. (Office of the Surgeon General, 2021).

Momares D y cols, en un estudio en Chile, analizaron la sobrevida respecto al consumo de tabaco, en 135 pacientes con COCE. Los pacientes no fumadores tuvieron un promedio de sobrevida de 8,8 años. Respecto a fumadores, se

determinó un tiempo promedio de supervivencia de 5,8 años, sin embargo, esta no fue estadísticamente significativa entre los grupos (Momares D y cols., 2014).

### **1.5 Tabaquismo y vitamina D**

Cada vez hay más evidencia que respalda los efectos perjudiciales del tabaquismo en la 25-hidroxivitamina D y el metabolismo del calcio (Cuomo y cols., 2019; Cutillas-Marco y cols., 2012). En particular, Hermann y colaboradores descubrieron que los fumadores presentaban niveles séricos de 25-OHD significativamente más bajos en comparación con los no fumadores (Hermann y cols., 2000). Aunque varios estudios han señalado el impacto negativo del tabaquismo en los niveles circulantes de 25-hidroxivitamina D, algunos también mencionan la ausencia de un efecto estadísticamente significativo sobre estos niveles (Stürmer y cols., 2015). Estas disparidades podrían atribuirse a las variaciones en los diseños de estudio, así como a las características de los participantes, incluyendo edad, sexo, peso, estado de salud, así como a las técnicas y métodos de prueba empleados en cada investigación.

### **1.6 Vitamina D, Tabaquismo y Cáncer oral**

En la actualidad existen escasos estudios donde se comparan niveles séricos de Vitamina D, entre pacientes sanos y pacientes con COCE, en relación a su hábito tabáquico. Los productos químicos del humo del tabaco pueden influir en el metabolismo y funcionamiento de la vitamina D y, la vitamina D, puede modificar la carcinogenicidad de productos químicos del humo del tabaco (Brot y cols., 1999). Fumar tabaco está significativamente asociado con el desarrollo de cáncer oral (Gangane, Chawla, Anshu, Gupta, & Sharma, 2007) y, además, se vincula con concentraciones reducidas de 25 (OH) D (Bello y cols., 2005). Paralelamente, las concentraciones disminuidas de 25 (OH) D están relacionadas con una mayor proliferación de células neoplásicas, una disminución de la apoptosis celular y

afectan la diferenciación tanto en células normales como neoplásicas (Ordonez-Moran y cols., 2005; Simboli-Campbell y cols., 1996). En 2013, Afzal y cols. observaron que el riesgo de cáncer relacionado con el tabaco era mayor en individuos con niveles bajos de 25 (OH) D (Afzal y cols., 2013). Ordonez-Moran y cols. encontraron que mayores niveles séricos de vitamina D pueden disminuir la proliferación celular de células neoplásicas, inhibiendo la invasión tisular, metástasis y angiogénesis de tumores, sugiriendo así que bajos niveles de vitamina D se asocian a un mayor riesgo de cáncer (Ordonez-Moran y cols., 2005).

A la luz de estos antecedentes, es esperable que pacientes fumadores presentan menores niveles de vitamina D en comparación con los no fumadores. Esta posible diferencia podría ser valiosa tanto en la prevención y manejo de pacientes con COCE, así como en la implementación de políticas de salud pública que busquen reducir el hábito tabáquico, dado que este es considerado un factor de riesgo en el desarrollo de esta neoplasia maligna, y, además, podría ser una evidencia que sugiera la evaluación y suplementación de los niveles séricos de vitamina D en fumadores y pacientes con COCE.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS**

### **2.1 Pregunta**

¿Existen diferencias en los niveles séricos de vitamina D, entre pacientes con y sin Carcinoma Oral Células Escamosas, según su hábito tabáquico?

### **2.2 Hipótesis**

Personas que desarrollan Carcinoma Oral de Células Escamosas y fuman tienen menores niveles séricos de vitamina D respecto a quienes no fuman y no desarrollan Carcinoma Oral de Células Escamosas

### **2.3 Objetivo general:**

Determinar y comparar niveles séricos de vitamina D entre pacientes con y sin Carcinoma Oral de Células Escamosas, según su hábito tabáquico.

## **2.4 Objetivos específicos:**

Caracterizar socio demográficamente pacientes con y sin Carcinoma Oral de Células Escamosas.

Determinar niveles séricos de vitamina D en pacientes con Carcinoma Oral Células Escamosas, fumadores y no fumadores.

Determinar niveles séricos de vitamina D en pacientes sin Carcinoma Oral Células Escamosas, fumadores y no fumadores.

Comparar niveles séricos de vitamina D en pacientes con Carcinoma Oral Células Escamosas, fumadores y no fumadores.

Comparar niveles séricos de vitamina D en pacientes sin Carcinoma Oral Células Escamosas, fumadores y no fumadores.

## **3. METODOLOGÍA**

### **3.1 Diseño del estudio**

Estudio observacional de casos y controles, con reclutamiento progresivo multicéntrico.

### **3.2 Descripción de la muestra**

Se conformaron cuatro grupos independientes, distribuidos entre fumadores (con y sin COCE) y no fumadores (con y sin COCE), con un tamaño de muestra determinado por criterios de conveniencia.

**Personas en estudio:** Sujetos mayores de 18 años, con diagnóstico histopatológico de Carcinoma Oral de Células Escamosas (COCE), realizado por especialista en Patología Bucomáxilofacial, según criterios OMS 2017 (El-Naggar y cols., 2017).

**Pacientes controles:** Sujetos mayores de 18 años, sin COCE ni DOPM, según criterios OMS 2017 (El-Naggar y cols., 2017), evaluados clínicamente por Especialista en Patología Bucomáxilo facial.

### **3.3 Criterios de exclusión**

Pacientes que han sido irradiados en zona de cabeza y cuello, con enfermedades terminales, daño neurológico, trastorno mental, insuficiencia hepática o renal, embarazo, con enfermedades inmunológicas o suplementados con vitamina D en los últimos 6 meses. En el grupo de pacientes en estudio, fueron excluidos pacientes con COCE de labio debido a que los niveles de Vitamina D están relacionados con exposición solar, principal factor de riesgo del COCE en esta localización (Mateo-Sidrón Antón, y cols., 2015).

### **3.4 Aspectos éticos del estudio**

El proyecto de investigación está aprobado por Comité de Ética del SSMN con fecha del 16 de diciembre del 2019 y asociado al PERIODO 19-001 (Anexo 1). Este se efectuó de acuerdo con las recomendaciones de la Declaración de Helsinki (Domján, y cols., 2013). Cada participante del proyecto firmó con antelación un término de consentimiento informado por escrito, en el que manifiestan que su participación es libre, voluntaria e informada (Anexo 2). Los datos registrados de cada individuo fueron tratados confidencialmente y utilizados sólo para efectos de esta investigación. El nombre y la información personal nunca serán identificados públicamente. Los voluntarios no obtuvieron ningún beneficio económico por su participación en el estudio. Además, los participantes tuvieron el derecho de rechazar o renunciar a participar del estudio, en cualquier momento del mismo y tienen derecho a ser informados sobre los resultados de la investigación.

### **3.5 Descripción de la intervención**

Los pacientes se incorporaron en el contexto de dos situaciones: la primera, es que un equipo de odontólogos clínicos con experiencia, capacitados y calibrados en diagnóstico clínico ( $\kappa > 0.7$ ), invitaron a participar a pacientes de manera

prospectiva, a quienes se les realizó anamnesis y examen clínico según la pauta del estudio. Los pacientes con COCE se registraron mediante fotografías, indicando sus características clínicas como tipo de lesión elemental, forma, superficie, localización según esquema en pauta (Anexo 3), número y tamaño (medido con regla metálica estéril), además del tiempo de evolución y sintomatología asociada (se adjunta ficha clínica). Los niveles serológicos de Vitamina D fueron medidos en plasma en un período no mayor a 2 meses anteriores o posteriores a la toma de la biopsia. La segunda situación es que el paciente ya tenga su diagnóstico de Carcinoma Oral de Células Escamosas, datos clínicos requeridos y niveles de vitamina D medidos en plasma en un período no mayor a 2 meses anteriores o posteriores a la toma de la biopsia, por lo que sólo se solicitó la firma de consentimiento informado y se le ofreció realizar estudio de vitamina D, la que no fue utilizada en el estudio.

En el caso de los pacientes controles se solicitaron los niveles de vitamina D en un período no mayor a 2 meses posteriores del examen clínico, presentando las mismas dos situaciones antes expuestas.

### **3.6 Determinación de niveles séricos de Vitamina D**

Se solicitó el nivel plasmático de vitamina D3 (25 OH-Vitamina D), que es la principal forma circulante de vitamina D y constituye el mejor indicador de su nivel endógeno. Los pacientes fueron derivados con un voucher (para que ellos no asuman el costo del procedimiento) y una orden de examen, al Hospital Clínico de la Universidad de Chile, donde tomaron la muestra de sangre (Laboratorio Clínico) con un mínimo de 1 mL de sangre (Volumen mínimo de suero: 500 µL) en ayunas de alimentos y medicamentos. Posteriormente, se analizó en el Laboratorio de Endocrinología, mediante un método de electroquimioluminiscencia con técnica estandarizada, con equipo Cobas 601 (ROCHE HITACHI). La categorización de los niveles de vitamina D fue: Suficiencia de vitamina D > 35ng/ml; deficiencia leve 25 - 35 ng/ml; Deficiencia moderada 12.5 – 24.9 ng/ml; Deficiencia severa <12.5ngU/ml (Alipour y cols., 2014).

### 3.7 Determinación del hábito tabáquico

Mediante la aplicación de una ficha clínica a los pacientes se recopilaron los datos relevantes para el estudio (Anexo 3), dentro de ellos está su hábito tabáquico. Para categorizarlos, se utilizó el protocolo Corvalán (Corvalán B, 2017):

*Fumador.* Persona que ha fumado por lo menos un cigarrillo en los últimos 6 meses.

*No Fumador.* Persona que nunca ha fumado o ha fumado menos de 100 cigarrillos en toda su vida.

*Ex Fumador.* Persona que habiendo sido fumador se ha mantenido en abstinencia al menos por los últimos 6 meses.

Se utilizó el índice paquete año (IPA), que se obtiene multiplicando los cigarrillos fumados al día por la cantidad de años dividido por 20. Para categorizar se realizó utilizó la categorización utilizada por Ferreira: IPA 0 para los no fumadores; Fumador nivel 1, IPA < o igual a 28; Fumador nivel 2, IPA > a 28 (Ferreira Antunes, J., 2013).

### 3.8 Análisis Estadístico de los resultados

Se llevó a cabo un análisis exhaustivo utilizando la media y la desviación estándar como medidas descriptivas, con la elección del método estadístico basado en la normalidad de la distribución de los datos, evaluada mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Dado que los datos demostraron no ser paramétricos y al involucrar más de dos grupos, se optó por la prueba de Kruskal-Wallis. Para la comparación de dos grupos, se recurrió a la prueba de Mann-Whitney. La significancia de las diferencias se estableció con un nivel de probabilidad de error alfa ( $p$ ) inferior a 0.05. Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando el software STATA 11.0. En adición, se implementó el análisis correlación de Spearman, el cual se emplea para predecir el resultado de una variable categórica en función de las variables independientes. Dentro de este marco, se exploraron las relaciones entre las categorías de fumadores según el índice IPA y la presencia o ausencia de Carcinoma Oral de Células Escamosas (COCE).

#### 4. RESULTADOS:

##### Caracterización de la muestra:

El grupo con COCE, corresponde a 42 pacientes, 26 hombres y 16 mujeres, un rango de edad entre 36 y 90 años, con edad promedio de 61.5 años. El grupo sin COCE estuvo compuesto por 63 pacientes, 14 hombres y 49 mujeres, un rango de edad entre 40 y 83 años, con un promedio de edad de 60 años, el 33.3% de ellos es fumador o lleva menos de 6 meses del cese. El detalle de las características demográficas de la muestra, pueden observarse en la Tabla 1.

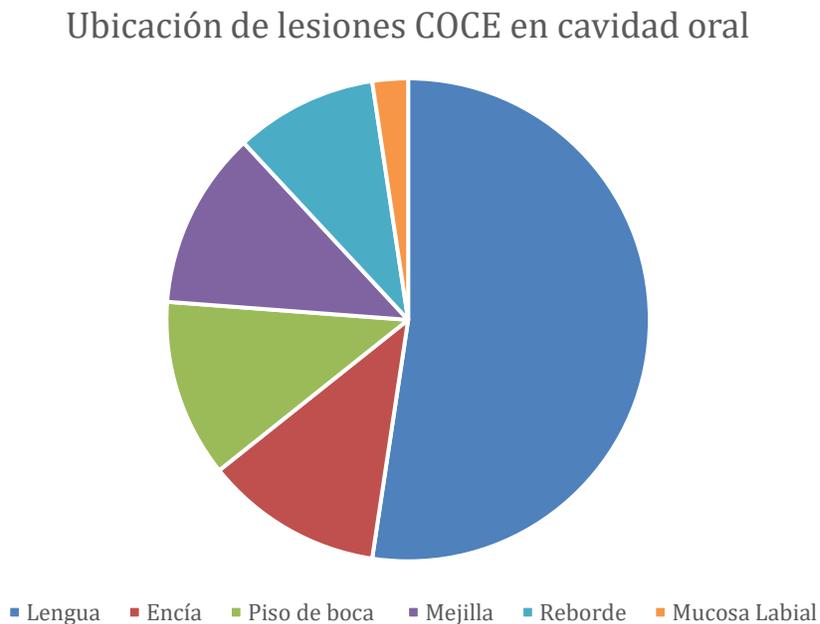
**Tabla 1. Características demográficas de los pacientes**

N.º (%)	COCE		SIN COCE	
	Fumador	No fumador	Fumador	No fumador
Total	22 (53.7%)	20 (46.3%)	21 (33.3%)	42 (66.7%)
Sexo	H:15 M:7	H: 11 M: 9	H:1 M:20	H: 13 M:29
<i>Niveles de vitamina D:</i>				
Suficiencia >35 ng/ml	1 (4.5%)	1 (5%)	2 (9.5%)	6 (14.2%)
Deficiencia leve 25-35 ng/ml	4 (18.1%)	6 (30%)	7 (28.5%)	16 (38%)
Deficiencia moderada 12.5 – 25 ng/ml	11 (50%)	11 (55%)	10 (57.1%)	21 (50%)
Deficiencia Severa < 12.5ng/ml	6 (18.1%)	2 (10%)	1 (4.7%)	0 (0%)

Tabla 1. H: hombres. M: Mujeres, COCE: Carcinoma Oral de Células Escamosas.

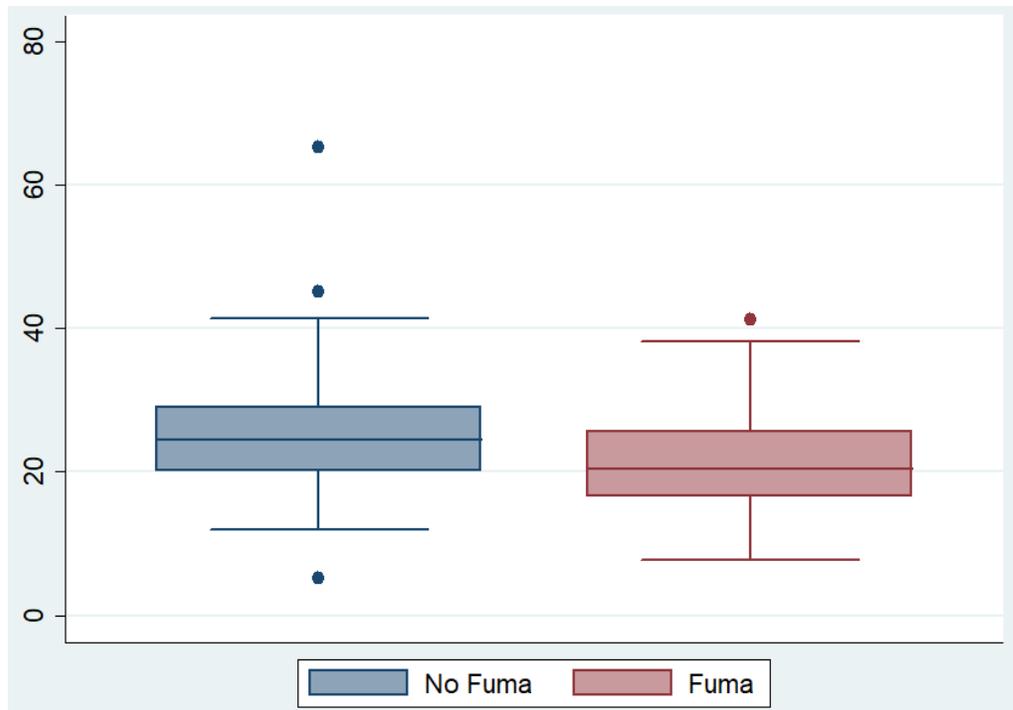
Respecto a la localización, la mayoría presentó lesión en lengua (50%), seguido de encía (13%) y mejilla (13%), el detalle de su distribución se observa en el Figura 1.

**Figura 1. Ubicación de lesiones de COCE en cavidad oral**



Del total de los pacientes del estudio, el 51.2% (n=54) declara consumir alcohol al momento de realizar la anamnesis. La mediana del nivel de vitamina D de los pacientes fumadores, con o sin COCE, fue de 20.40 ng/ml versus 24.50 ng/ml en los no fumadores, con una diferencia estadísticamente significativa entre estos grupos ( $p=0.0107$ ). (Figura 2).

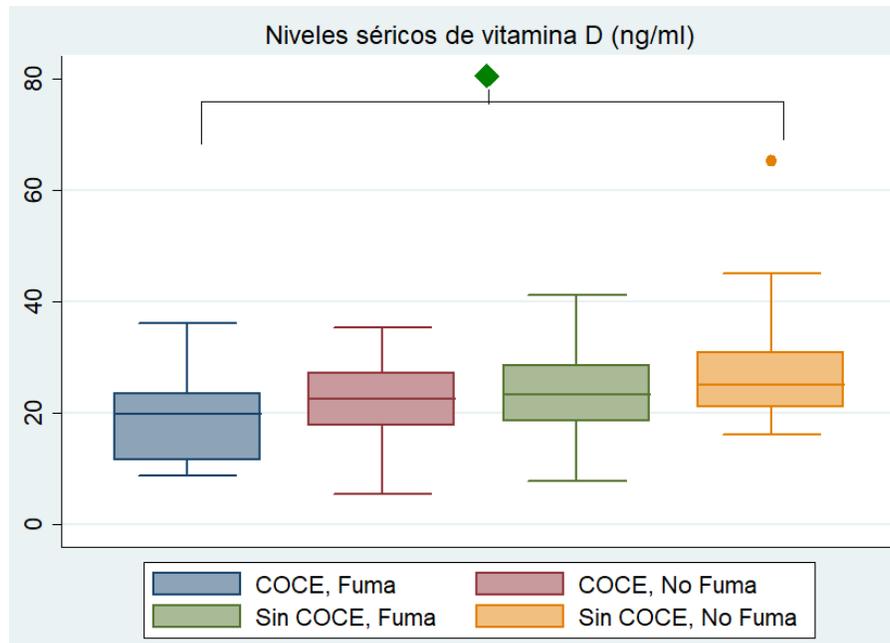
**Figura 2. Comparación de niveles séricos de vitamina D en pacientes fumadores y no fumadores.**



\* $p < 0.05$  fue considerado significativo utilizando Mann-Whitney test.

Entre los subgrupos de: COCE fumador, COCE no fumador, sin COCE fumador y sin COCE no fumador, la menor mediana de vitamina D sérica fue en el grupo sin COCE no fumador, con 19.65 ng/ml y la mayor mediana fue el grupo sin COCE no fumador, con 25.04 ng/ml (Figura 3). Al comparar entre estos dos subgrupos, fumador con COCE y no fumador sin COCE, se encontró diferencias estadísticamente significativas entre ellos ( $p = 0.0006$ ) (Figura 3).

**Figura 3. Comparación de niveles séricos de vitamina D en pacientes con y sin COCE, según su hábito tabáquico.**



\* $p < 0.05$  fue considerado significativo utilizando Kruskal-Wallis test.

Se analizaron los niveles séricos de vitamina D según la categorización del IPA de los pacientes, utilizando Mann-Whitney test, pero no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos ( $p > 0.05$ ).

El análisis de regresión logística revela los siguientes valores: el coeficiente de correlación de Spearman: 101,913 ( $p = 0,429$ ), estadística de prueba de razón de verosimilitud: 2,348 ( $p = 0.125$ ). El valor de  $p$ , al ser mayor a 0.05, indica que la variable predictora (índice IPA) no tiene una capacidad estadísticamente significativa de predecir el resultado (padecer COCE).

## 5. DISCUSIÓN:

Este estudio tuvo como objetivo comparar los niveles séricos de vitamina D entre pacientes con y sin Carcinoma Oral de Células Escamosas (COCE), considerando tanto a fumadores como no fumadores. De los 42 pacientes diagnosticados con COCE, el 62.5% correspondió a hombres, una proporción que concuerda con la literatura, la cual señala una predominancia de casos en el sexo masculino, con una incidencia de 8.8 por cada 100,000 habitantes en hombres y 5.1 por cada 100,000 habitantes en mujeres (Ragin y cols., 2007.). Según los Registros Poblacionales de Cáncer en Chile para el período 2003-2007, la incidencia estimada de cáncer de la cavidad oral y faringe fue de 3.2 casos nuevos por cada 100,000 hombres y 1.2 casos nuevos por cada 100,000 mujeres (MINSAL, 2012).

En cuanto a la edad, el rango promedio de los pacientes con Carcinoma Oral de Células Escamosas (COCE) fue de 61.2 años, destacándose una mayor prevalencia en hombres de 55 a 64 años, a diferencia de las mujeres, donde es más común después de los 75 años. Estos hallazgos concuerdan con el estudio de Maraboli-Contreras y colaboradores, que reportó un promedio de edad de 63.3 años para el conjunto de casos (Maraboli-Contreras y cols., 2018). La localización anatómica más frecuente del COCE fue en la lengua (59.26%), seguida por la encía (14.81%), datos que también coinciden con el mencionado estudio (Maraboli-Contreras y cols., 2018).

En relación al hábito tabáquico, se identificó que el 52.6% de los pacientes con Carcinoma Oral de Células Escamosas eran fumadores, mientras que el 34.4% de los pacientes sin COCE también mantenían este hábito. En la última encuesta nacional de salud realizada en 2016/2017, se reportó que el 33.3% de la población chilena estudiada eran fumadores (MINSAL, 2018), cifra similar a la observada en nuestro grupo de control, pero inferior a lo observado en pacientes con COCE.

Los resultados obtenidos en el presente estudio sugieren que, más allá de la cantidad de tabaco consumida, la mera presencia del hábito tabáquico se asocia con el desarrollo de COCE Polesel (Polesel y cols., 2008) destacan un aumento en el riesgo de desarrollar cáncer incluso con un consumo muy bajo de tabaco, como 2 cigarrillos al día. El COCE presenta una etiología multifactorial, y son considerados, factores del riesgo además del cigarro, el consumo de alcohol, infección de virus de papiloma humano (VPH), el cigarrillo puede predisponer a la activación de protooncogenes y/o, la inhibición de genes supresores de tumores, con potencial de transformación maligna (Gandini S. y cols., 2008; Bugshan y Farooq, 2020).

Los cuatro grupos analizados en este estudio exhibieron niveles de vitamina D bajo los niveles recomendados, situación que guarda similitud con los resultados de la encuesta nacional de salud más reciente, realizada en 2016-2017, donde solo el 11.9% de los adultos mayores mantenía niveles óptimos de vitamina D (MINSAL, 2018). En particular, los niveles de vitamina D en los pacientes fumadores sin Carcinoma Oral de Células Escamosas (COCE) fueron inferiores a los de los no fumadores, una observación coherente con las conclusiones de un estudio realizado en 2021 por Yang (Yang y cols., 2021). Este último estudio determinó que tanto los fumadores que utilizaban suplementos de vitamina D como aquellos que no los utilizaban presentaban niveles más bajos en comparación con los no fumadores. Estos hallazgos sugieren que el hábito de fumar podría ser un factor influyente en los niveles séricos de vitamina D (Yang y cols., 2021).

Los resultados observados sugieren una posible asociación entre el hábito tabáquico y niveles reducidos de vitamina D al igual que con los no fumadores que presentaban mayores niveles de vitamina D. Investigaciones previas han señalado que el acto de fumar puede impactar el metabolismo de la vitamina D de diversas maneras, afectando su ingesta, síntesis, hidroxilación y catabolismo. El humo del tabaco contiene componentes como hidrocarburos aromáticos policíclicos, aldehídos y DDT, siendo reconocido como un carcinógeno, neurotoxina y disruptor endocrino. Estos elementos podrían influir de manera negativa en el equilibrio de

la vitamina D en el organismo, aunque es importante destacar que se requiere una mayor investigación para comprender completamente los mecanismos subyacentes a esta relación (Diamanti-Kandarakis y cols., 2009; Smith & Hansch, 2000).

Se han propuesto varias hipótesis para explicar el mecanismo específico por el cual fumar reduce los niveles de vitamina D. Algunas de ellas incluyen: **Envejecimiento de la piel y reducción en la conversión de 7-DHC a precolecalciferol:** Se sugiere que el envejecimiento acelerado de la piel entre fumadores disminuye la capacidad de la piel para convertir 7-DHC en precolecalciferol. Estudios previos, como el de Lopez Hernández (López Hernández, y cols., 1995), encontraron evidencia de este envejecimiento acelerado y señalaron que fumar, la exposición al sol y la edad son factores que aumentan las arrugas cutáneas, las cuales son indicadores clave del envejecimiento de la piel. **Inhibición de la hormona paratiroidea (PTH) inducida por el tabaquismo:** Otra posible explicación es que la disminución de la vitamina D podría estar vinculada a la inhibición de la PTH inducida por el tabaquismo, como indican estudios previos (Cutillas-Marco y cols., 2012; Díaz-Gómez y cols., 2007; Supervía y cols., 2006). La reducción significativa de los niveles de PTH en fumadores, comparados con no fumadores, sugiere que la disminución de la vitamina D en fumadores podría relacionarse con una menor secreción de PTH, la cual desempeña un papel crucial en la activación de la vitamina D3. **Daño renal por exposición al cadmio y plomo presentes en el tabaco:** Se ha planteado la teoría de que el daño renal ocasionado por la exposición al cadmio y plomo en el tabaco podría afectar el proceso de síntesis de vitamina D. Este daño renal podría resultar en un perjuicio para la función tubular y glomerular renal, impactando la hidroxilación de la vitamina D.

Es importante señalar que, a pesar de estas hipótesis, hay divergencias en la literatura. Se observaron diferencias en los niveles de vitamina D entre los grupos con Carcinoma Oral de Células Escamosas (COCE) y aquellos sin la enfermedad, incluso con el mismo hábito tabáquico. Algunos estudios informaron niveles más bajos en pacientes con COCE, mientras que otros no encontraron diferencias

significativas entre ambos grupos, aunque ambos mostraban niveles deficientes de vitamina D (López Hernández y cols., 1995; Cutillas-Marco y cols., 2012; Díaz-Gómez y cols., 2007; Supervía y cols., 2006; Cooper, 2006; Udeabor y cols., 2020; Zhang y cols., 2015).

Algunos estudios han indicado una conexión entre niveles bajos de vitamina D y un incremento del 1.65 veces en la probabilidad de desarrollar Carcinoma Oral de Células Escamosas (COCE) (Udeabor y cols., 2020). En contraste, investigaciones adicionales sugieren que una dieta enriquecida con vitamina D podría disminuir el riesgo de cáncer orofaríngeo, especialmente en individuos fumadores y con alcoholismo (Lipworth y cols., 2009). No obstante, la relación entre los niveles de vitamina D y el riesgo de cáncer oral sigue siendo objeto de controversia, ya que algunos autores no encuentran una asociación clara y no asignan un papel significativo a la vitamina D en la probabilidad de desarrollar COCE (Negri E, y cols., 2018; Dudding T, y cols., 2018). Pero en base a nuestros resultados nos hace pensar que si hay una relación de menores niveles de vitamina D en los pacientes con COCE, pudiendo tener un papel en el riesgo de desarrollar COCE.

Aftzal (Afzal y cols., 2013), asocian bajos niveles con un mayor riesgo de cánceres relacionados con el tabaco, como cáncer pulmonar, de cabeza y cuello, páncreas, entre otros. Además, menciona que la vitamina D, puede modificar la carcinogenicidad de los productos químicos del humo del tabaco, lo cual es relevante en nuestra población de estudio, considerando que más del 50% de los pacientes con COCE estudiados eran fumadores. Por lo tanto, la modificación de los niveles de vitamina D, podría contribuir a la prevención del desarrollo de cáncer oral (Afzal y cols., 2013).

Si bien los resultados obtenidos, pueden ser relevantes considerando posible acciones terapéuticas enfocadas en la prevención del COCE, es imperativo reconocer las limitaciones inherentes a este estudio, como la omisión de diversas variables conocidas por influir en los niveles de vitamina D, tales como la exposición solar, el índice de masa corporal (IMC), la dieta de los pacientes, y

ciertas patologías como la diabetes mellitus o enfermedades cardiovasculares, las cuales se asocian con niveles reducidos de vitamina D. Además, la subdivisión de los grupos resulta en tamaños muestrales más pequeños, lo que constituye un factor a considerar en la interpretación de los resultados, destacando la relevancia de realizar análisis con tamaños muestrales más amplios. Asimismo, la carencia de una definición categórica de carga tabáquica en la mayoría de los estudios dificulta el análisis y la comparación de los resultados. Es crucial resaltar que, aunque los resultados de la regresión logística realizada en este estudio podrían indicar que el índice IPA no tiene una capacidad estadísticamente significativa de predecir el hecho de padecer COCE, debemos considerar que el tabaquismo sigue siendo uno de los principales factores de riesgo asociado al Carcinoma Oral de Células Escamosas y que la etiopatogenia de esta neoplasia maligna tiene un origen multifactorial. De todas formas, el análisis estadístico, sugiere que la variable independiente (en este caso, el índice IPA), posee pocos valores como para poder realizar un análisis consistente en busca de una asociación de este índice con COCE en el presente estudio.

A la luz de los resultados obtenidos y la evidencia disponible, se plantea la posibilidad de una asociación entre el hábito de fumar y niveles séricos más bajos de vitamina D. Adicionalmente, se evidencia que únicamente los pacientes fumadores con Carcinoma Oral de Células Escamosas (COCE) muestran niveles séricos de vitamina D significativamente más bajos en comparación con los pacientes no fumadores sin COCE. Este hallazgo sugiere que tanto el hábito de fumar podría ser un factor que afecte los niveles de vitamina D y que los pacientes con COCE presentan menores niveles de vitamina D. Este resultado se respalda con la ausencia de diferencias significativas entre los subgrupos restantes. Estos hallazgos subrayan la importancia de fortalecer las medidas preventivas para reducir la probabilidad de desarrollar COCE. Es crucial mejorar las políticas públicas destinadas a fomentar la cesación del hábito tabáquico y aumentar la conciencia sobre la importancia de mantener niveles adecuados de vitamina D, dado que son deficientes en gran parte de la población del país. La promoción de

la educación y la realización periódica de pruebas para monitorear los niveles de vitamina D se perfilan como pasos esenciales en esta dirección.

## **6. CONCLUSIÓN:**

En nuestro estudio, los pacientes fumadores mostraron niveles de vitamina D en suero significativamente más bajos en comparación con los no fumadores. Además, se observó que los niveles de vitamina D en pacientes fumadores con Carcinoma Oral de Células Escamosas (COCE) eran notablemente inferiores que los de los pacientes no fumadores sin COCE. Estos resultados coinciden con la información disponible en la literatura. A su vez, nuestros hallazgos sugieren que el hábito de fumar podría tener una importancia más significativa que la cantidad consumida.

Estos resultados podrían apuntar a un posible efecto del tabaco en la disminución de los niveles plasmáticos de vitamina D, lo que explicaría en parte la relevancia de este evento como uno de los factores de riesgo asociado al desarrollo del COCE. En este contexto, es esencial llevar a cabo estudios adicionales que confirmen esta posible asociación. Estos no solo respaldarían la evidencia existente, sino que también contribuirían a implementar medidas para fomentar la cesación del hábito tabáquico y promover la consideración de la suplementación con vitamina D en casos de déficit, como una medida preventiva del COCE.

## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. (2013). Low Plasma 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Tobacco-Related Cancer. *Clinical Chemistry* 59 (5): 771-780.
- Alipour, S., Hadji, M., Hosseini, L., Omranipour, R., Saberi, A., Seifollahi, A., Bayani, L., & Shirzad, N. (2014). Levels of serum 25-hydroxy-vitamin d in benign and malignant breast masses. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 15(1), 129–132.
- Alsharif MJ, Jiang WA, He S, Zhao, Y., Shan, Z., & Chen, X. (2009). Gingival squamous cell carcinoma in young patients: report of a case and review of the literature. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 107(5): 696-700.
- Bello SS, Michalland HS, Soto IM, Contreras NC, Salinas CJ. (2005). Efectos de la exposición al humo de tabaco ambiental en no fumadores. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*, 21: 179-192.
- Bikle DD. (2016). Extraskeletal actions of vitamin D. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1376(1): 29-52.
- Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS y cols. (1988). Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Research*, 48(11): 3282-3287.
- Bórquez MP, Capdeville FF, Madrid MA, Veloso OM, 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: 351-355.

- Bouillon, R., Carmeliet, G., Verlinden, L., van Etten, E., Verstuyf, A., Luderer, H. F., Lieben, L., Mathieu, C., & Demay, M. (2008). Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocrine reviews*, 29(6), 726–776.
- Bouvard, V., Nethan, S. T., Singh, D., Warnakulasuriya, S., Mehrotra, R., y cols. (2022). IARC Perspective on Oral Cancer Prevention. *The New England journal of medicine*, 387(21), 1999–2005.
- Brot, C, Jorgensen, NR, & Sorensen, OH. (1999). The influence of smoking on vitamin D status and calcium metabolism. *European journal of clinical nutrition*, 53(12), 920-926.
- Bugshan, A., & Farooq, I. (2020). Oral squamous cell carcinoma: metastasis, potentially associated malignant disorders, etiology and recent advancements in diagnosis. *F1000 Research*, 9, 229.
- Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. (2016). Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiological reviews*, 96(1): 365-408
- Cooper R. G. (2006). Effect of tobacco smoking on renal function. *The Indian journal of medical research*, 124(3), 261–268.
- Corvalán B., M. P. (2017). Anexo 1. Glosario. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*, 33, 252-253.
- Craveiro, Vanda, Araújo, Joana, Santos, Alejandro, & Ramos, Elisabete. (2019). Vitamin D - From the pro-hormone to the biological actions. *Acta Portuguesa de Nutrição*, (19), 50-54.
- Cutillas-Marco, E., Fuertes-Prosper, A., Grant, WB y Morales-Suárez-Varela, M. (2012). Deficiencia de vitamina D en el sur de Europa: efecto del

tabaquismo y el envejecimiento . *Fotodermatología, fotoimmunología y fotomedicina*, 28, 159 – 161.

Diamanti-Kandarakis, E., Bourguignon, JP, Giudice, LC, Hauser, R., Prins, GS, Soto, AM, Zoeller, RT y Gore, AC (2009). Productos químicos disruptores endocrinos: una declaración científica de la Sociedad Endocrina . *Revisiones endocrinas*, 30, 293 – 342.

Díaz-Gómez, N. M., Mendoza, C., González-González, N. L., Barroso, F., Jiménez-Sosa, A., Domenech, E., Clemente, I., Barrios, Y., & Moya, M. (2007). Maternal smoking and the vitamin D-parathyroid hormone system during the perinatal period. *The Journal of Pediatrics*, 151, 618–623.

Domján A, Kakuk P, Sándor J. [The Helsinki Declaration at 50 years: comments on the 2013 modifications]. *Lege Artis Med.* 2014;24(3):152-8

Dong, J., Hu, Z., Wu, C., Guo, H., Zhou, B., Lv, J., Lu, y cols. (2012). Association analyses identify multiple new lung cancer susceptibility loci and their interactions with smoking in the Chinese population. *Nature Genetics*, 44, 895–899.

Dudding, T., Johansson, M., Thomas, S. J., Brennan, P., Martin, R. M., & Timpson, N. J. (2018). Assessing the causal association between 25-hydroxyvitamin D and the risk of oral and oropharyngeal cancer using Mendelian randomization. *International journal of cancer*, 143(5), 1029–1036.

El-Naggar, AK, Chan JKC, Grandis JR, Slotweg PJ, Takata, T. (2017). *WHO Classification of Head and Neck Tumours*. International Agency for Research on Cancer.

Epstein JB, Gorsky M, Cabay RJ, Day T, Gonsalves W. (2008). Screening for and diagnosis of oral premalignant lesions and oropharyngeal squamous cell

- carcinoma: role of primary care physicians. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*, 54(6): 870-875.
- Fathi N, Ahmadian E, Shahi S, Roshangar L, Khan H, Kouhsoltani M, Sharifi S. (2019). Role of vitamin D and vitamin D receptor (VDR) in oral cancer. *Biomed Pharmacother*, 109: 391-401.
- Ferreira Antunes, J. L., Toporcov, T. N., Biazevic, M. G., Boing, A. F., Scully, C., & Petti, S. (2013). Joint and independent effects of alcohol drinking and tobacco smoking on oral cancer: a large case-control study. *PloS one*, 8(7), e68132.
- Gandini S, Botteri E, Iodice S, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *International Journal of Cancer* 2008; 122(1):155–164.
- Gangane N, Chawla S, Anshu, Gupta, SS, Sharma SM. (2007). Reassessment of risk factors for oral cancer. *Asian Pacific journal of cancer prevention*, 8(2): 243-248.
- Heaney, RP, Horst RL, Cullen DM, Armas, L. A. (2009). Vitamin D3 distribution and status in the body. *Journal of the American College of Nutrition*, 28(3): 252-256.
- Hermann, A. P., Brot, C., Gram, J., Kolthoff, N., & Mosekilde, L. (2000). Premenopausal smoking and bone density in 2015 perimenopausal women. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 15(4), 780–787. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.4.780>
- Höbaus J, Thiem U, Hummel DM, Kallay E. (2013). Role of calcium, vitamin D, and the extrarenal vitamin D hydroxylases in carcinogenesis. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry*, 13(1): 20-35.

- Holick, M. F. (1995). Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 61, 638S–645S.
- Holick M. F. (2007). Vitamin D deficiency. *The New England journal of medicine*, 357(3): 266-281. doi:10.1056/NEJMra070553
- Jainkittivong A, Swasdison S, Thangpitsityotin M, Langlais RP. (2009). Oral squamous cell carcinoma: a clinicopathological study of 342 Thai cases. *The journal of contemporary dental practice*, 10(5): E033-040.
- Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, Rostron B, Thun M, Anderson RN, Peto, R. (2013). 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *The New England journal of medicine*, 368(4): 341-350.
- Lee, J., Taneja V, Vassallo R. (2012). Cigarette smoking and inflammation: cellular and molecular mechanisms. *Journal of dental research*, 91(2): 142-149.
- Lips, P. (2001). Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: Consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocrine Reviews*, 22, 477–501.
- Lipworth, L., Rossi, M., McLaughlin, J. K., Negri, E., Talamini, R., Levi, F., Franceschi, S., & La Vecchia, C. (2009). Dietary vitamin D and cancers of the oral cavity and esophagus. *Annals of Oncology*, 20(9), 1576-1581.
- López Hernández, B., Tercedor, J., Ródenas, J. M., Simón López, F., Ortega del Olmo, R. M., & Serrano Ortega, S. (1995). Skin aging and smoking. *Revista Clínica Española*, 195, 147–149.
- Maraboli-Contreras S, Adorno-Farias D, Maturana-Ramirez A, Rojas-Alcayaga G, Fuentes-Alburquenque M, Espinoza-Santander I. (2018). Sobrevida de

carcinoma oral de células escamosas: reporte de la Universidad de Chile. *Revista clínica de periodoncia, implantología y rehabilitación oral*, 11: 147-151.

Mateo-Sidrón Antón, M.C., & Somacarrera Pérez, M.L. (2015). Cáncer oral: genética, prevención, diagnóstico y tratamiento. revisión de la literatura. *Avances en Odontoestomatología*, 31(4), 247-259

Matsunawa, M., Amano, Y., Endo, K., Uno, S., Sakaki, T., Yamada, S., & Makishima, M. (2009). The aryl hydrocarbon receptor activator benzo[a]pyrene enhances vitamin D3 catabolism in macrophages. *Toxicological Sciences*, 109, 50–58.

Mehanna HM, Rattay T, Smith J, McConkey CC. (2009). Treatment and follow-up of oral dysplasia - a systematic review and meta-analysis. *Head Neck*, 31(12): 1600-1609.

Ministerio de Salud. (2018). Informe Encuesta Nacional de Salud 2016-2017: Vitamina D. Ministerio de Salud: Santiago de Chile; 2018 [fecha de consulta: 10 de octubre de 2023] Disponible en: <https://goo.gl/oe2iVt>

Momares DB, Contreras CG, Martínez RB, Ávalos JN, Carmona RL. (2014). Sobrevida en carcinoma espinocelular de mucosa oral: análisis de 161 pacientes. *Revista chilena de cirugía*, 66, 568-576.

Montero PH, Patel SG. (2015). Cancer of the oral cavity. *Surgical oncology clinics of North America*, 24(3): 491-508.

National Center for Chronic Disease, P, Health Promotion Office on, S, Health. (2014). Reports of the Surgeon General. In *The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General*. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US).

- Negri, E., Franceschi, S., Bosetti, C., Levi, F., Conti, E., Parpinel, M., & La Vecchia, C. (2000). Selected micronutrients and oral and pharyngeal cancer. *International journal of cancer*, 86(1), 122–127.
- Office of the Surgeon General. (2021, 23 marzo). *Tobacco Reports And Publications*. HHS.Gov.<https://www.hhs.gov/surgeongeneral/reports-and-publications/tobacco/index.html>
- Office of Dietary Supplements - Vitamina D. (2021, 7 enero). National Institutes Of Health. Recuperado 25 de diciembre de 2021, de <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-DatosEnEspañol/>
- Ordóñez-Morán P, Larriba MJ, Pendas-Franco, Aguilera O, González-Sancho JM, Muñoz A. (2005). Vitamin D and cancer: an update of in vitro and in vivo data. *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library*, 10: 2723-2749. doi:10.2741/1731
- Polesel, J., Talamini, R., La Vecchia, C., Levi, F., Barzan, L., Serraino, D., Franceschi, S., & Dal Maso, L. (2008). Tobacco smoking and the risk of upper aero-digestive tract cancers: A reanalysis of case-control studies using spline models. *International journal of cancer*, 122(10), 2398–2402.
- Ragin CC, Modugno F, Gollin SM. The epidemiology and risk factors of head and neck cancer: a focus on human papillomavirus. *Journal of dental research*. 2007;86:104-14
- Riera SP, Martínez RB. (2005). Morbilidad y mortalidad por cáncer oral y faríngeo en Chile. *Revista médica de Chile*, 133: 555-563.
- Samet JM. (1992). The health benefits of smoking cessation. *Med Clin North Am*, 76(2): 399-414. doi:10.1016/s0025-7125(16)30359-5
- Simboli-Campbell, M., Narvaez, C. J., Tenniswood, M., & Welsh, J. (1996). 1,25-Dihydroxyvitamin D3 induces morphological and biochemical markers of

apoptosis in MCF-7 breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 58(4): 367-376.

Slattery ML. Vitamin D receptor gene (VDR) associations with cancer. *Nutr Rev*. 2007 Aug;65(8 Pt 2):S102-4.

Smith, C. J., & Hansch, C. (2000). The relative toxicity of compounds in mainstream cigarette smoke condensate. *Food and Chemical Toxicology*, 38, 637–646.

Supervía, A., Nogués, X., Enjuanes, A., Vila, J., Mellibovsky, L., Serrano, S., Aubía, J., & Díez-Pérez, A. (2006). Effect of smoking and smoking cessation on bone mass, bone remodeling, vitamin D, PTH and sex hormones. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, 6, 234–241.

Stürmer, M., Ebeková, K., Fazeli, G., Bahner, U., Stäb, F., & Heidland, A. (2015). 25-hydroxyvitamin d and advanced glycation endproducts in healthy and hypertensive subjects: Are there interactions? *Journal of Renal Nutrition*, 25, 209–216.

Udeabor, S. E., Albejadi, A. M., Alshehri, W. A., Onwuka, C. I., Al-Fathani, S. Y., Nazeh, A. A. A., Aldhahri, S., & Alshahrani, F. (2020). Serum levels of 25-hydroxy-vitamin D in patients with oral squamous cell carcinoma: Making a case for chemoprevention. *Clinical and experimental dental research*, 6(4), 428-432.

Woo, S. (2016). *Oral Pathology: A Comprehensive Atlas and Text* (2nd ed.). Elsevier.

Spitz, MR, Fueger, JJ, Goepfert H, Hong WK, Newell GR. (1988). Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. A case comparison analysis. *Cancer*, 61(1): 203-208.

- Swami S, Krishnan AV, Wang JY, Jensen K, Horst R, Albertelli MA, Feldman D. (2012). Dietary vitamin D<sub>3</sub> and 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (calcitriol) exhibit equivalent anticancer activity in mouse xenograft models of breast and prostate cancer. *Endocrinology*, 153(6): 2576-2587.
- Warnakulasuriya S, Dietrich T, Bornstein MM, Casals Peidr  E, Preshaw PM, Walter C, Bergstr m J. (2010). Oral health risks of tobacco use and effects of cessation. *International dental journal*, 60(1): 7-30.
- Warnakulasuriya, S. (2009). Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncology*, 45(4-5): 309-316.
- Warnakulasuriya, S., Kujan, O., Aguirre-Urizar, J. M., Bagan, J. V., Gonz lez-Moles, y cols. (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.
- Warren GW, Kasza KA, Reid ME, Cummings KM, Marshall JR. (2013). Smoking at diagnosis and survival in cancer patients. *Int J Cancer*, 132(2): 401-410.
- Yang, L. , Zhao, H. , Liu, K. , Wang, Y. , Liu, Q. , Sun, T. , Chen, S. y Ren, L. ( 2021 ). Comportamiento de fumar y niveles circulantes de vitamina D en adultos: un metan lisis . *Ciencia de los alimentos y nutrici n*, 9 , 5820 – 5832 .
- Yuan, F.F., Valiyaparambil, J., Woods, M.C., Tran, H., Pant, R., Adams, J.S., & Mallya, S.M. (2014). Vitamin D signaling regulates oral keratinocyte proliferation in vitro and in vivo. *International Journal of Oncology*, 44, 1625-1633.
- Zhang R, Naughton DP. (2010). Vitamin D in health and disease: current perspectives. *Nutrition journal*, 9: 65.
- Zhang H, Lu H, Shrestha C, Feng Y, Li Y, Peng J, Li Y, Xie Z. In serum, higher

parathyroid hormone but not lower vitamin D is associated with oral squamous cell carcinoma. *Current oncology*. 2015 Aug;22(4):e259-263.

## 8. Anexos:

### 8.1 Aprobación del comité de ética



## 8.2 CONSENTIMIENTO INFORMADO

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

### PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

#### ***“Evaluación de los niveles séricos de vitamina D en pacientes con desórdenes***

#### ***potencialmente malignos y carcinoma oral de células escamosas”***

En este estudio la investigadora responsable es la Dra. Andrea Maturana Ramírez del Departamento de Patología y Medicina Oral, Facultad de Odontología, Universidad de Chile (FOUCH) y Hospital San José; la investigadora alterna es la Dra. Iris Lucía Espinoza Santander (FOUCH); y los co-investigadores son: Dr. Cristóbal Araya Salas, del Instituto Nacional del Cáncer; Dr. Luis Córdova Jara, del Hospital San José y FOUCH; la Dra. Ana Ortega Pinto de la FOUCH; Dr. Gonzalo Rojas Alcayaga de la FOUCH y el Dr. Juan Pablo Aitken Saavedra de la FOUCH.

INSTITUCIÓN PATROCINANTE: Facultad de Odontología de la Universidad de Chile.

Se le invita a Ud. a colaborar en un proyecto de investigación observacional, que tiene como propósito detectar la relación entre lesiones bucales cancerosas, precancerosas, y benignas, con niveles de vitamina D en la sangre. Antes de decidir si colabora o no, debe conocer y comprender los aspectos que se exponen a continuación. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le produzca dudas. Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea colaborar, entonces se le pedirá que firme este formulario y se le dará una copia del documento completo de Consentimiento Informado.

Este documento tiene como objetivo entregarle toda la información necesaria para que Ud. decida o no participar en esta investigación.

### 1. INTRODUCCIÓN

Muchas enfermedades pueden afectar la boca y sus anexos. Algunas son benignas, otras potencialmente malignas o, definitivamente malignas. En la boca el tumor maligno más frecuente es carcinoma escamoso o espinocelular (COCE), que corresponde aproximadamente al 90% de todos los cánceres de la boca. Actualmente se sabe que el COCE es consecuencia de un proceso secuencial, caracterizado por una acumulación de alteraciones genéticas; epigenéticas; metabólicas y otras consecutivas a la exposición a carcinógenos (sustancias que producen cáncer, ej. cigarrillo). Por su parte, los Desórdenes Potencialmente

Malignos (DPM), son alteraciones bucales que tienen potencial de transformación maligna. Se estima que el 50% de los cánceres de la boca se desarrolla a partir de estos DPM. En la actualidad, existe escasa evidencia sobre tratamientos eficaces que prevengan el desarrollo del COCE desde los Desórdenes Potencialmente Malignos. El manejo terapéutico por una parte, considera cambios de hábito, tales como: suspender tabaco y alcohol, mejorar estado nutricional, y seguimiento clínico de tales pacientes. Sin embargo, la cirugía excisional, es decir, sacar toda la lesión, sigue siendo hasta ahora, la opción más adoptada, — pese a que no garantiza evitar la transformación maligna de focos de DPM residuales o de otras partes de la mucosa de la boca. La hipótesis más aceptada para explicar el fracaso preventivo, se refiere a la presencia de “cancerización de campo”, que considera la existencia de aberraciones genéticas precancerosas tempranas, en el tejido vecino a los DPM, en mucosa de apariencia clínicamente normal.

La idea que surge sobre lo expresado, es encontrar una manera más segura que permita recuperar la salud de la boca, de modo que reduzca la malignización de la mucosa bucal. En ese sentido, resultan interesantes las publicaciones sobre el rol oncológico preventivo de la Vitamina D en otros tumores malignos del resto del cuerpo, las que señalan efectos anticancerígenos.

Por lo tanto este proyecto se ha orientado a detectar, a través de los niveles plasmáticos de vitamina D en pacientes con DPM, COCE y, también pacientes con mucosa bucal sana, diferencias que permitan considerar a la vitamina D como una nueva alternativa en el tratamiento preventivo de la transformación maligna de los DPM a COCE.

## 2. PROCEDIMIENTOS

Ud. ha sido invitado(a) para participar en la presente investigación dado que a Ud. le fue diagnosticado un desorden potencialmente maligno (DPM), cualquiera de las siguientes opciones tales como son: leucoplasia, eritroplasia, eritroleucoplasia, liquen plano oral (LPO), leucoplasia verrucosa proliferativa, o un cáncer bucal o en su defecto una lesión de carácter reaccional/traumático (benigno), y recibirá o recibió tratamiento médico en su momento.

Si Ud. acepta participar, nos autoriza como investigadores, a revisar y relacionar sus datos clínicos con la biopsia que le será o fue extraída en la cirugía, como parte del procedimiento habitual de tratamiento de estas lesiones. Además accede a un examen bucal y acepta se le soliciten niveles de vitamina D en sangre venosa.

Se le solicita además, autorización para obtener imágenes fotográficas de su boca y de las placas de biopsias analizadas, como complemento de la información del estudio. Una vez fotografiadas, las placas histológicas analizadas serán devueltas al Servicio de origen. Es importante que Ud. sepa que en este estudio no se le tomará una nueva muestra de biopsia, aunque si se hará un examen de la vitamina D en su sangre venosa, como se detalla en el párrafo siguiente.

El procedimiento de toma de muestra de sangre para determinación de nivel de Vitamina D consiste en lo siguiente:

- a) Ser citado(a) un día y hora determinada, para la toma de muestra de sangre por medio de punción venosa en el brazo.
- b) Asistir puntualmente y realizar la toma de muestra previa explicación e información que le entregará la enfermera que realizará el procedimiento.
- c) Ser informado(a) en relación a la calidad de la muestra y según el eso, definir si debe haber una segunda toma de muestra, o será suficiente con la primera para realizar el estudio.
- d) El resultado del nivel de vitamina D será informado a Ud por el dentista que le tomó este consentimiento.

### 3. BENEFICIOS

La realización de esta investigación podría tener beneficios para Ud. pues podremos intervenir y/o aconsejarle para que tenga una mejor situación de salud en caso de ser necesario. Además, otros pacientes con su misma enfermedad se podrían beneficiar en el futuro con los resultados de este estudio, a través del conocimiento generado en el mismo.

### 4. RIESGOS

La toma de muestra de sangre para analizar los niveles séricos de vitamina D, implica un riesgo muy bajo para usted. Es el único procedimiento invasivo considerado, y para garantizar su seguridad como paciente, este procedimiento será efectuado por personal sanitario capacitado y bajo condiciones de bioseguridad y de asepsia rigurosa, en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Riesgos frecuentes: En el caso de la toma de muestra sanguínea, se podría producir un pequeño hematoma en la zona de la punción, por lo que será conveniente que inmediatamente después se realice presión directa sobre la zona puncionada, siguiendo las indicaciones que le serán proporcionadas por el personal de enfermería encargado.

Riesgos infrecuentes: En algunos pacientes, por sus características individuales, puede resultar un poco más difícil extraer la muestra de sangre, por lo que tal vez

sea necesario puncionarles en más de una oportunidad, hasta obtener la muestra de sangre necesaria.

## 5. COSTOS

Los costos de la toma de muestra y determinación de los niveles de Vitamina D serán asumidos por la presente investigación. Otros costos tales como traslados, viáticos, etc., no están considerados en la presente investigación.

## 6. PUBLICACIÓN CIENTÍFICA Y CONFIDENCIALIDAD

Los resultados de este estudio pueden ser publicados, pero su identidad no será revelada y sus datos clínicos e imágenes permanecerán resguardados de manera confidencial. Sólo serán conocidos por personas del equipo de investigación durante la misma. Además, su identidad será sometida a un proceso de anonimización, que resguardará los datos sensibles de su identidad y la información generada (resultados), la cual sólo será utilizada para los fines de la presente investigación, su posterior publicación y divulgación científica. No se llevarán a cabo estudios de tipo genético en las muestras analizadas.

## 7. DERECHOS

Ud. es libre de aceptar o no de participar en la presente investigación. Su participación en esta investigación es absolutamente voluntaria y se hará efectiva sólo después de que Ud. firme este consentimiento informado. Habiendo firmado este consentimiento, Ud. también podrá revocarlo, pero sólo hasta antes de su publicación y, la información obtenida por concepto de la presente investigación no será usada, sin perder Ud. los derechos que le asisten como paciente. Si Ud. decide no participar, su atención en salud no se verá afectada.

## 8. CONTACTOS

Si Ud. desea obtener más información sobre los alcances de esta investigación, puede contactarse directamente con la investigadora principal: Dra. Andrea Maturana Ramírez, Facultad de Odontología, Universidad de Chile. (Tel. +56991291646; correo electrónico: amaturana@odontologia.uchile.cl). En el caso del Instituto Nacional del Cáncer, se puede contactar con el Dr. Cristóbal Araya Salas, cuyo teléfono es +56 2 2575 7194; correo cristobalarayasalas@gmail.com

Adicionalmente, si Ud. necesita información sobre sus derechos como sujeto en una investigación biomédica, se puede contactar con el Presidente del Comité de Ética de la Investigación SSMNORTE, teléfono: (56-2) 25758506. Correo secretaria: lorena.carrasco@redsalud.gov.cl, dirección del Comité: Calle San José #1053, Independencia (Antiguo Hospital San José)

Luego de leer el presente documento denominado "Consentimiento Informado", declaro que:

- 1.- He comprendido el texto y su contenido.
- 2.- Mi consentimiento es otorgado voluntariamente, sin haber sido forzado(a) u obligado(a).
- 3.- Se me ha explicado y he comprendido que tengo derecho a revocar mi consentimiento de participar en este estudio, sin que ello signifique perjuicio alguno en la calidad de atención que recibiré como paciente.
- 4.- Autorizo la obtención y publicación de imágenes fotográficas de mi boca y de las biopsias analizadas, como complemento de la información del presente estudio, con absoluto resguardo de mi identidad.
- 5.- Con fecha:     /             /             , revocó la autorización a participar en el presente estudio.

Favor indicar con una cruz su decisión

..... SI acepto participar en esta investigación.

..... NO acepto participar en esta investigación.

Nombre ..... paciente:

.....

RUT:.....

Firma:..... Fecha:.....

Nombre                    Investigador                    principal                    o                    Co-  
investigador.....

RUT:.....

Firma:..... Fecha:.....

Director del Establecimiento o su Ministro de  
Fe.....

RUT:.....

Firma:..... Fecha:.....

**8.3 FICHA CLÍNICA**

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Nombre Dentista tratante:**

\_\_\_\_\_

**FOLIO DE CONVENIO PARA TOMA DE MUESTRA:**\_\_\_\_\_**ANAMNESIS****1. Datos personales:****Nombre:**\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**RUN:**\_\_\_\_\_ **Edad:**\_\_\_\_\_ **Género**\_\_\_\_\_ **Sexo**\_\_\_\_\_**Fecha de Nac:**\_\_\_\_\_**Nacionalidad:**\_\_\_\_\_ **Est.****Civil:**\_\_\_\_\_**Fono(s):(+569)**\_\_\_\_\_ **/(22)**\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Contacto Emergencia Nombre:**\_\_\_\_\_**Fono:**\_\_\_\_\_**Dirección:**\_\_\_\_\_**Comuna**\_\_\_\_\_

Profesión/Ocupación/Nivel De Escolaridad \_\_\_\_\_

/ \_\_\_\_\_

Previsión Social: \_\_\_\_\_

## 2. Motivo de Consulta

---



---



---



---



---



---

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

---



---



---



---



---



---

## 4. Anamnesis Remota Personal

Enfermedad	Si/No	Controlada	Fármacos
Diabetes			
Hipertensión Arterial			
Respiratoria			

<b>Cardiovascular</b>			
<b>Inmunológico</b>			
<b>Neurológico</b>			
<b>Psiquiátrico</b>			
<b>Gastroenterológico</b>			
<b>Hematológico</b>			
<b>ETS</b>			
<b>Hepatitis</b>			
<b>Otras patologías</b>			
<b>Alergias</b>			
<b>Otros medicamentos que consume</b>			

**B) Antecedentes Quirúrgicos:** Intervención \_\_\_\_\_  
 Fecha \_\_\_\_\_

Intervención \_\_\_\_\_  
 Fecha \_\_\_\_\_

Intervención \_\_\_\_\_  
 Fecha \_\_\_\_\_

Obs. \_\_\_\_\_ (Complicaciones):  
 \_\_\_\_\_

**C) Antecedentes Gineco-Obstétricos:**

Embarazos (cuantos):

Partos:

Abortos:

Terapia Hormonal :

**D) Hábitos:**

Tabaco	NO	SI	Cantidad _____ diarios Desde los: _____ años (cuanto tiempo)  Ex fumador: _____ ¿hace cuanto lo dejo? _____ ¿Cuántos cigarrillos diarios fumaba? _____ ( en numero) ¿Cuánto tiempo fumó? _____ (en años o meses) Obs:
Alcohol	NO	SI	Veces x semana _____ Tipo: Número de vasos de 200 cc: _____

<p>Otros (Drogas por ejemplo)</p>	<p>NO</p>	<p>SI</p>	<p>Cuál _____ Cantidad _____ diarios</p> <p>Desde los: _____ años (cuanto tiempo)</p> <p>Hace cuanto lo dejo _____</p>

No \_\_\_\_\_ / ¿Cuál? \_\_\_\_\_ . Colutorio: Si \_\_\_\_\_ /

Seda: Si \_\_\_\_\_ / No \_\_\_\_\_ Otro: \_\_\_\_\_

**Anamnesis Próxima: (Enfermedad Actual) (tiempo de evolución, sintomatología, consultas previas, tratamientos/biopsias previas)**

---



---



---



---



---



---



---



---

**5. Examen Físico Segmentario:**

**Cara (biotipo, facies, asimetrías)**

**A.T.M (músculos , ruidos)**

**Cuello (simetría, tiroides, linfonodos)**

## **6. Examen Clínico:**

**Labios**

**Comisuras**

**Encías**

**Mucosas**

**Vestíbulos**

**Paladar Blando/Duro**

**Piso de boca**

**Lengua**

**Dientes**

Linfonodos asociados

Desdentado Parcial / Total

Uso de Prótesis: Sí \_\_\_\_\_ / No \_\_\_\_\_ Tipo:

Estado (bueno/malo):

Ubicación de la lesión: (marcar con una X la zona de la lesión)

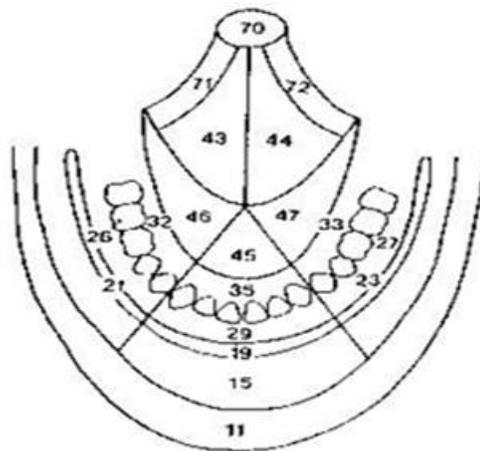
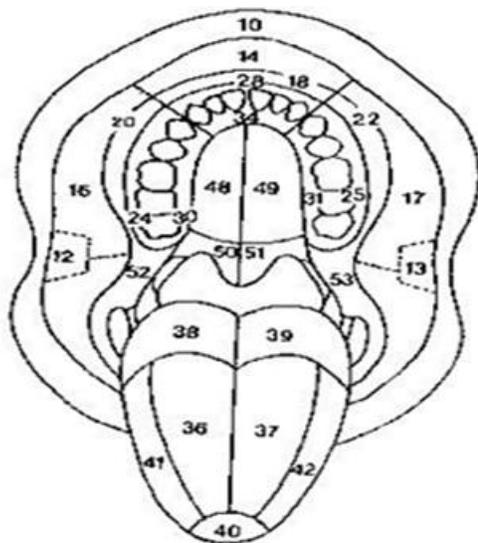


Foto: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Descripción de la lesión

<b>Tipo de lesión elemental:</b>
<b>Forma:</b>
<b>Localización:</b>
<b>Superficie:</b>
<b>Número de lesiones:</b>
<b>Distribución:</b>
<b>Límites (definidos o no):</b>

**Consistencia:**

**Color:**

**Tamaño (mm o cm, alto, largo y ancho):**

**Trauma asociado (cuál y cómo):**

**Síntomas:**

**-Dolor: (escala EVA), tipo:**

**- ardor:**

**- prurito:**

**- otro:**

**Tiempo de Evolución (días o meses):**

**Velocidad de crecimiento:**

### 7. Exámenes Complementarios (adjuntar fotocopia de informes/ fotografía de imágenes)

	TIPO	INFORMACIÓN RELEVANTE/ VALOR
<b>Imagenológicos</b> - CONE BEAM - TAC - OTROS		
<b>Laboratorio</b> - HEMOGRAMA - VITAMINA D - OTROS		
<b>Otros</b> - Sialometría - Test Alergia -		

### 8. Hipótesis Dignóstica

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

