



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLÓGIA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA Y MEDICINA ORAL
ÁREA DE ANATOMÍA PATOLÓGICA Y MEDICINA ORAL
LABORATORIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

**COMPARACIÓN DE NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D ENTRE PACIENTES
CON Y SIN CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS**

Antonia Ignacia Rebolledo Bloch

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

TUTOR PRINCIPAL

Dra. Andrea Paz Maturana Ramírez

TUTORES ASOCIADOS

Dr. Juan Pablo Aitken Saavedra

Dr. Gabriel Ignacio Rojas Zúñiga

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

Santiago – Chile

2023



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLÓGÍA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA Y MEDICINA ORAL
ÁREA DE ANATOMÍA PATOLÓGICA Y MEDICINA ORAL
LABORATORIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

**COMPARACIÓN DE NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D ENTRE PACIENTES
CON Y SIN CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS**

Antonia Ignacia Rebolledo Bloch

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

TUTOR PRINCIPAL

Dra. Andrea Paz Maturana Ramírez

TUTORES ASOCIADOS

Dr. Juan Pablo Aitken Saavedra

Dr. Gabriel Ignacio Rojas Zúñiga

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

Santiago – Chile

2023

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero expresar mi agradecimiento a mis tutores de esta tesis, la Dra. Andrea Maturana, el Dr. Juan Pablo Aitken y el Dr. Gabriel Rojas, por su dedicación, disposición y acompañamiento durante todo el proceso de tesis. Gracias por su amabilidad, compromiso y entrega, que han hecho de esta última etapa una linda y gratificante experiencia.

Gracias a mis padres, Jinky y Jaime, por estar siempre a mi lado, animándome y guiándome en cada paso que he dado. Su amor incondicional y su preocupación por brindarme las mejores herramientas y oportunidades, me han permitido crecer como persona y perseguir mis sueños. A mi hermana Juliana, por ser mi fiel confidente y por querer desearme lo mejor siempre. También, a la integrante estrella de la familia, mi gatita Kira, que tan solo con su presencia nos llena de alegría cada día. Gracias por ser mi compañera y soporte emocional de vida.

Gracias a todos mis amigos, quienes siempre me han brindado un gran apoyo moral y humano, tanto en los momentos difíciles como en los momentos de alegría que hemos compartido a lo largo de los años. A mis compañeros y amigos de clínica, Dani, Maca y Rodrigo, por su constante apoyo y compañerismo, quienes hicieron que mis mañanas y tardes de clínica fueran mucho más amenas. A mis profesores clínicos, Dr. Pablo Milla y Dr. Juan Francisco Sánchez, por su calidez humana y sus enseñanzas enriquecedoras para mi formación como profesional de la salud.

A todos, mis infinitos agradecimientos.

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	1
2. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..	2
2.1 Carcinoma Oral de Células Escamosas.....	2
2.2 Generalidades de Vitamina D.....	4
2.3 Relación entre Vitamina D y Cáncer.....	6
2.4 Relación entre Vitamina D y COCE.....	7
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	8
4. METODOLOGÍA.....	9
4.1 Diseño del estudio.....	9
4.2 Descripción de la muestra.....	9
4.3 Aspectos éticos del estudio.....	10
4.4 Descripción de la intervención.....	10
4.5 Determinación de los niveles séricos de Vitamina D.....	11
4.6 Análisis estadístico de los resultados.....	11
5. RESULTADOS.....	12
6. DISCUSIÓN.....	17
7. CONCLUSIONES.....	23
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24
9. ANEXOS.....	31

1. RESUMEN

Introducción: Evidencias actuales han sugerido una posible relación entre la deficiencia de vitamina D y el desarrollo de enfermedades sistémicas y varios cánceres, sin embargo, aún hay escasos estudios realizados en personas con carcinoma oral de células escamosas (COCE), cuyos resultados podrían beneficiar a futuros pacientes.

Objetivo: Comparar los niveles séricos de vitamina D entre pacientes con y sin COCE.

Metodología: Los niveles séricos de vitamina D fueron comparados entre 42 pacientes con COCE y 63 controles. Estos fueron analizados mediante un método de electroquimioluminiscencia con técnica estandarizada, con equipo Cobas 601 (ROCHE HITACHI). Los niveles fueron clasificados como suficiencia (>35 ng/ml), deficiencia leve (25-35 ng/ml), deficiencia moderada (12,5-24,9 ng/ml) y deficiencia severa ($<12,5$ ng/ml). Además se compararon los niveles séricos de vitamina D entre grupos con y sin COCE, tratada como variable continua, utilizando la prueba de Mann-Whitney. Se consideraron estadísticamente significativos aquellos valores de $p < 0,05$. Los datos fueron analizados con el software STATA 11.0.

Resultados: La edad media en pacientes con COCE fue de 61,60 años y 60,51 años en grupo control. Entre los pacientes con COCE, 26 (61,90%) fueron hombres. El 95,24% de pacientes con COCE, presentaron deficiencias de vitamina D, comparado con 87,30% en controles. La media del nivel sérico de vitamina D fue 20,58 (DS:7,39) ng/ml para los casos y 26,10 (DS:9,10) ng/ml en grupo control. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Conclusiones: Los niveles séricos de vitamina D en pacientes con COCE, fueron menores que los de pacientes control. Esto, podría sugerir un rol de esta vitamina, considerando sus características antineoplásicas, en el desarrollo del COCE, eventualmente como factor modificable, que podría beneficiar en la prevención, tratamiento y mejor pronóstico de esta neoplasia maligna.

2. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

2.1 Carcinoma Oral de Células Escamosas

El cáncer oral representa del 2 al 4% de todos los cánceres en el mundo occidental, existiendo una marcada variabilidad geográfica respecto a su incidencia (García y cols., 2005). En Chile, se estima que el cáncer oral y faríngeo corresponde al 1,6% del total de los cánceres (Riera y Ramírez, 2005). Más del 90% corresponde al carcinoma oral de células escamosas (COCE), que corresponde a la neoplasia maligna más frecuente de la cavidad oral (Bugshan y Farooq, 2020). Maraboli-Contreras y cols., describieron una supervivencia global para COCE a los 2 años de 48,3% y 33,9% a los cinco años, donde se aprecia una menor supervivencia en pacientes de 55 años y más (Maraboli-Contreras y cols., 2018). Un estudio en Chile, entre los años 2002 y 2010, describió una tasa bruta de mortalidad por cáncer oral y faríngeo que fluctúa de 1,11 a 1,25 por 100.000 habitantes. Del total de fallecidos, 70,08% correspondió al sexo masculino y 29,92% en mujeres (Ramírez y cols., 2015), siendo una condición que afecta mayormente a hombres y personas mayores.

El COCE es una neoplasia maligna, que surge del epitelio de la mucosa oral; es considerado uno de los tumores más agresivos, al tener potencial para metástasis regionales y distantes, factor clave contribuyente a la morbimortalidad asociada a COCE. Los principales factores de riesgo son el tabaco, alcohol y el consumo sinérgico de tabaco y alcohol (Mello y cols., 2019; Bugshan y Farooq, 2020).

El COCE es un proceso acumulativo, progresivo y secuencial, que implica una serie de mutaciones genéticas irreversibles que alteran los genes que controlan el crecimiento, apoptosis y diferenciación celular y, que culmina en la formación de tumores, invasión y metástasis (García y cols., 2005). La activación de protooncogenes y/o, la inhibición de genes supresores de tumores por factores

ambientales como el tabaquismo e infecciones, pueden incrementar el riesgo de padecer COCE (Bugshan y Farooq, 2020).

Clínicamente en sus estadíos iniciales se manifiesta como un área de color rojizo o rojo-blanquecino en la mucosa, lesión eritroleucoplásica, pequeñas ulceraciones o zonas granulares. Debe ser motivo de sospecha ante la aparición de una zona indurada, hemorragias sin causa aparente, zona ulcerada que no cicatriza y aumento de volumen verrucoso o ulcerado (García y cols., 2005). Normalmente, en estadios tempranos, se presenta de manera asintomática y por lo mismo, suele pasar desapercibido, lo cual releva la importancia del examen de mucosa oral y, de establecer un diagnóstico precoz de COCE. En sus estadios más avanzados, se puede presentar como ulceración, lesiones exofíticas y fijación a tejidos subyacentes, e incluso puede existir aumento de volumen en los linfonodos cervicales, indicativo de metástasis en el cuello, que son características clásicas de sospecha de malignidad (Bagan y cols., 2010). Su localización más frecuente es lengua, seguida de reborde alveolar/encía (Maraboli-Contreras y cols., 2018).

La detección temprana de cáncer oral es fundamental para mejorar el pronóstico. La tasa de supervivencia del paciente, alcanza tasas de hasta 80-90% en los primeros estadios (Bagan y cols., 2010). En la cavidad oral, existen numerosos desórdenes orales potencialmente malignos (DOPM), definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 2022, como un grupo heterogéneo de afecciones clínicamente definidas asociadas con un riesgo variable de progresión a carcinoma escamoso oral; la mayoría produce lesiones clínicamente visibles, siendo la leucoplasia el diagnóstico clínico más frecuente de DOPM (El-Naggar y cols., 2017; OMS, 2022).

A nivel histopatológico, el COCE suele estar precedido por una variedad de alteraciones celulares y tisulares remitidas al epitelio y compatibles con carcinoma, denominada displasia epitelial oral (DEO); se establece que a mayor severidad de la displasia, mayor es la probabilidad de transformación maligna (Martínez y cols.,

2016). Por tanto, el diagnóstico precoz de los DOPM y la presencia de DEO cobran gran relevancia al momento de prevenir el desarrollo a COCE y lograr un tratamiento exitoso, aumentando así la esperanza de vida y la calidad de vida de los pacientes.

2.2 Generalidades de Vitamina D

La vitamina D es una prohormona lipídica encargada de la homeostasis fosfo-cálcica y del correcto mantenimiento del remodelado mineral óseo en el organismo (Calmarza y cols., 2018). La vitamina D (calciferol) comprende dos formas principales de presentación: vitamina D2 (ergocalciferol) y vitamina D3 (colecalfiferol). La primera se obtiene mediante irradiación ultravioleta (UVB) de ergosterol, presente en plantas y hongos, y la segunda se sintetiza en la piel, a partir de la exposición a la radiación UVB del 7-dehidrocolesterol, siendo la principal fuente de vitamina D. Ambas formas, vitamina D2 y D3, se adquieren en la dieta a través de alimentos enriquecidos con vitamina D y también a partir de suplementos alimenticios (Craveiro y cols., 2019).

La vitamina D es inactiva biológicamente y necesita pasar por un proceso de activación para ejercer sus funciones. Una vez absorbida por la dieta y/o sintetizada en la piel después de la exposición a la radiación UVB, se incorpora a la circulación sanguínea y es transportada por la proteína de unión a vitamina D (DBP). En el hígado, sufre su primera hidroxilación, catabolizado por la enzima CYP2R1, transformándose en 25-hidroxivitamina D (25 (OH) D), también conocida como calcidiol, que luego se une a DBP y regresa a la circulación; el calcidiol, biológicamente inactivo, es el principal metabolito circulante de vitamina D y, al tener una vida media prolongada, se le considera indicativo para valorar el nivel de vitamina D en el organismo. La segunda hidroxilación se lleva a cabo en el riñón, 25(OH) D unida a DBP se une al receptor situado en las células del túbulo proximal, donde se internaliza y se convierte, por acción de la enzima CYP27B1, en 1,25-dihidroxivitamina D (1,25 (OH) 2D), que recibe también el nombre de calcitriol, que corresponde a la forma biológicamente activa de la vitamina D (Craveiro y cols., 2019; Jorge, 2019; Ramírez y cols., 2019).

El calcitriol es responsable de las acciones biológicas en el organismo y desarrolla un papel esencial en el metabolismo del calcio y fósforo y metabolismo óseo; además de los conocidos efectos clásicos de la vitamina D, presenta numerosos efectos extraóseos que han cobrado gran importancia en el área investigativa en los últimos años. En la vía genómica, el calcitriol ingresa al enterocito y se une al receptor de vitamina D (VDR), donde se une a secuencias génicas específicas del ADN y proporciona funciones endocrinas como la inhibición de la proliferación celular, promoción de la diferenciación celular, la apoptosis y la regulación inmunitaria (Craveiro y cols., 2019).

Bajos niveles séricos de vitamina D, se han correlacionado con enfermedades sistémicas humanas, tales como diabetes mellitus, hipertensión arterial, síndrome metabólico, cáncer, enfermedades autoinmunes, entre otras; y un mayor riesgo de mortalidad general (Jorge, 2019). Esto se ha atribuido a la amplia distribución del receptor de vitamina D (VDR) en todo el organismo (Osorio y cols., 2020), incluso en tejidos tumorales (Fathi y cols., 2019). Además, alrededor del 3% del genoma humano está regulado por el metabolito activo de la vitamina D, lo que sugiere su función más generalizada (Bouillon y cols., 2008).

Actualmente, la deficiencia o insuficiencia de vitamina D es un problema de salud mundial que afecta a más de mil millones de personas (Holick, 2017). Si bien no existe un consenso mundial, se puede definir como suficiencia de vitamina D a niveles séricos de 25 (OH) D >35 ng/ml, deficiencia leve de vitamina D a 25-35 ng/ml, deficiencia moderada de vitamina D a 12,5-24,9 ng/ml y como deficiencia severa a <12,5 ng/ml (Alipour y cols., 2014).

En Chile, la Encuesta Nacional de Salud 2016-2017, describe que mujeres en edad fértil presentan en un 36,7% deficiencia de vitamina D y 16% deficiencia severa, mientras que en población adultos mayores, un 38% y 21,5%, respectivamente. A partir de los resultados se evidencia que en Chile un 52,7% de mujeres en edad fértil y un 59,5% de adultos mayores presenta algún grado de deficiencia de vitamina D (MINSAL, 2018).

2.3 Relación entre Vitamina D y Cáncer

Niveles séricos altos de vitamina D circulante, se ha relacionado con reducción del riesgo de progresión y desarrollo para múltiples cánceres, tales como, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de cabeza y cuello, entre otros; debido a los efectos antitumorales de la vitamina D y sus funciones proapoptóticas, antiproliferativas, antiangiogénicas y prodiferenciación de las células cancerosas (Fathi y cols., 2019). Por lo tanto, el mantenimiento de niveles séricos adecuados de 25 (OH) D podría ser beneficioso para la prevención y el tratamiento del cáncer (Jeon y Shin, 2018).

El mecanismo genómico del calcitriol se produce a través de su unión con el receptor de vitamina D (VDR), lo que promueve la fosforilación de VDR y la heterodimerización de este último con el receptor retinoide X (RXR) y luego la translocación al núcleo del complejo calcitriol-VDR-RXR. El complejo se une a elementos de respuesta de vitamina D (VDRE) en la región promotora de los genes diana, provocando la reclutación de coactivadores o correpresores transcripcionales para la regulación en la expresión génica y así regular una variedad de funciones biológicas antineoplásicas propias del calcitriol, mediante su acción en BCL2, BAX, caspasa 2, caspasa 8, CDK, PG y COX2, MAPK fosfatasa 5, inhibidor tisular de metaloproteinasas 1, factor nuclear kB, quinasa JUN N-terminal, β catenina, PIK3, factores de transcripción, VEGF, metaloproteinasa-9 (MMP9) (Jeon y Shin, 2018; Fathi y cols., 2019). Recientemente, se ha descrito en la literatura una vía alternativa del metabolismo de vitamina D, a través de la enzima CYP11A1, donde los productos de esta vía, 20 (OH) D y sus hidroximetabolitos, inducen funciones antiproliferativas, de diferenciación y antiinflamatorias en células de la piel, de manera comparable a las del calcitriol, además de mejorar los mecanismos de defensa frente al daño del DNA provocado por la radiación UVB y al estrés oxidativo. Por lo tanto, los efectos pleiotrópicos de la vitamina D podrían atribuirse tanto a los efectos de la vía calcitriol-VDR como también a los metabolitos derivados de CYP11A1 (Jeon y Shin, 2018).

La actividad antineoplásica del calcitriol se demostró utilizando modelos *in vitro* e *in vivo* mediante una amplia gama de neoplasias malignas incluido el cáncer de cabeza y cuello, específicamente COCE (Grimm y cols., 2015). Afzal y cols., describieron en su estudio, que bajos niveles séricos de calcidiol se asociaron con un mayor riesgo de cánceres relacionados con el tabaco, incluido el cáncer de cabeza y cuello, estableciendo que la vitamina D, podría ser un mediador de la carcinogénesis de las sustancias químicas del humo del tabaco (Afzal y cols., 2013).

2.4 Relación entre Vitamina D y COCE

En relación a COCE, la evidencia refiere una asociación positiva entre la deficiencia de vitamina D y el riesgo de COCE, lo cual hace alusión a que niveles séricos de vitamina D, es decir, 25 (OH) D, puede ser un parámetro indicativo de predictor del desarrollo de COCE (Udeabor y cols., 2020). Udeabor y cols., en su estudio realizado en Arabia Saudita, informaron que más del 74% de los pacientes con COCE en estudio tenían deficiencia moderada a grave de vitamina D, lo cual se condice con estudios anteriores y, explicita la importancia de este nutriente en la etiopatogenia de COCE (Udeabor y cols., 2020). Grimm y cols., investigaron la expresión de VDR en lesiones precancerosas y midieron niveles séricos de vitamina D en pacientes con COCE y su correlación con la expresión inmunohistoquímica de VDR. Encontraron mayor expresión de VDR en lesiones precancerosas y COCE en comparación con tejido normal; no obstante, la expresión de VDR disminuyó en COCE al ser comparada con displasia (Grimm y cols., 2015). La expresión reducida de VDR se atribuye como signo pronóstico adverso de supervivencia del paciente con COCE (Fathi y cols., 2019); en que, probablemente, se relaciona con la resistencia a la apoptosis presente en la tumorigénesis del cáncer, lo que guarda relación con la recurrencia, metástasis y resistencia al tratamiento (Grimm y cols., 2015; Fathi y cols., 2019).

Si bien, en la literatura ya existen algunos estudios que analizaron los niveles séricos de vitamina D en pacientes con COCE, no existen estudios en Chile, y sus resultados no necesariamente son extrapolables, ya que debemos

considerar que existen variaciones geográficas, ambientales y culturales que pueden incidir en la absorción de la vitamina D de las poblaciones en estudio. Por otro lado, en Chile, sólo existen estudios que analizan los niveles séricos de vitamina D en la población, pero no existe una evaluación comparativa con los pacientes con COCE, lo que justifica la realización del presente estudio.

En base a lo expuesto, sería relevante evaluar los niveles séricos de vitamina D entendiendo que la forma activa de vitamina D tendría el potencial de inducir y promover la apoptosis en células precursoras y tumorales de COCE, esencial para la quimioprevención y quimioterapia del cáncer.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

3.1 HIPÓTESIS

Los niveles séricos de vitamina D son menores en pacientes con COCE en comparación con pacientes sin COCE.

3.2 OBJETIVO GENERAL

Comparar los niveles séricos de vitamina D entre pacientes con y sin COCE.

3.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1) Describir características sociodemográficas, clínicas y hábitos en salud en pacientes con y sin COCE.

2) Evaluar los niveles séricos de vitamina D en pacientes con y sin COCE.

4. METODOLOGÍA.

4.1 Diseño del estudio

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

4.2 Descripción de la muestra

Cálculo de poder estadístico: En el marco de esta investigación, se abordó el análisis de dos grupos independientes de pacientes mayores de 18 años, clasificados como aquellos con COCE y aquellos sin COCE (grupo de control).

Para determinar la suficiencia de la muestra y la significancia de las diferencias observadas, se empleó el programa G-power, utilizando el Test de Mann-Whitney para muestras independientes. Se estableció un nivel de significancia del 5% y se buscó alcanzar una potencia estadística ($1-\beta$ err prob) de 0.898. El análisis se realizó considerando un enfoque de dos colas y un tamaño de efecto mediano (0.5). Los resultados obtenidos indican que la muestra, conformada por 42 casos y 63 controles, es apropiada y significativa para los objetivos de este estudio.

Pacientes en estudio: Sujetos mayores de 18 años, con diagnóstico histopatológico de carcinoma oral de células escamosas (COCE), evaluado clínica e histopatológicamente por especialista en Patología Bucomáxilo facial, según criterios OMS 2017 (El-Naggar y cols., 2017), provenientes de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, Hospital San José e Instituto Nacional Del Cáncer, ambos del Servicio de Salud Metropolitano Norte (SSMN).

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

Criterios de exclusión: Pacientes que han sido irradiados en zona de cabeza y cuello, con enfermedades terminales, con daño neurológico severo, trastorno mental, insuficiencia hepática o renal, embarazo, enfermedades inmunológicas o consumiendo suplementos de vitamina D los últimos 6 meses.

4.3 Aspectos éticos del estudio

El proyecto de investigación fue aceptado por el Comité de Ética del SSMN con fecha del 16 de diciembre del 2019 y está asociado al PRI ODO 19-001 (Anexo 1). Este se efectuó de acuerdo con las recomendaciones de la Declaración de Helsinki (Domján y cols., 2014). Cada participante del proyecto firmó con antelación un término de consentimiento informado por escrito, en el que manifiesta 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 tendrán el derecho de rechazar o renunciar a participar del estudio, en cualquier momento del mismo y tendrán derecho a ser informados sobre los resultados de la investigación.

4.4 Descripción de la intervención

Una vez obtenido el consentimiento informado firmado, se presentaron dos situaciones: la primera fue que un equipo de odontólogos clínicos con experiencia, especialistas en Patología Bucomáxilo facial, capacitados y calibrados en diagnóstico clínico ($\kappa > 0.7$), les realizó anamnesis y examen clínico según la pauta del estudio (Anexo 3). Los COCE se registraron mediante fotografías, indicando sus características clínicas como tipo de lesión elemental, forma, superficie, localización según esquema en pauta, 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 se dio que el paciente ya tenía su diagnóstico

histopatológico con los datos clínicos requeridos y los 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 del consentimiento informado y se ofreció realizar nivel plasmático como un control.

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

4.5 Determinación de los niveles séricos de Vitamina D

Se solicitaron los niveles séricos de calcidiol (25 OH-Vitamina D), que es la principal forma circulante de Vitamina D y constituye el mejor indicador de su nivel endógeno en el organismo. Los pacientes fueron derivados con un voucher (para que ellos no asumieran el costo del procedimiento) y una orden al Hospital Clínico de la Universidad de Chile, donde les tomaron la muestra de sangre (Laboratorio Clínico) con un mínimo de 1 mL de sangre (Volumen mínimo de suero: 500 μ L) en ayunas de alimentos y medicamentos. Posteriormente se analizaron 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: >35 ng/ml; Deficiencia leve: 25-35 ng/ml; Deficiencia moderada: 12,5-24,9 ng/ml; Deficiencia severa: $<12,5$ ng/ml (Alipour y cols., 2014).

4.6 Análisis estadístico de los resultados

Se realizó estadística descriptiva de los datos en base a media y desviación estándar. Para la realización del análisis estadístico, el método estadístico fue elegido en base al tipo de distribución e igualdad de varianzas. Se determinó distribución no paramétrica de los datos a través de la prueba de Shapiro-Wilk. Se utilizó la prueba de Mann-Whitney para comparar entre ambos grupos. Se aceptaron diferencias significativas con una probabilidad de error $p < 0.05$. Todos los análisis se realizaron en el software STATA 11.0.

5. RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 42 pacientes con COCE y 63 controles sanos. Las características clínicas e histopatológicas de cada uno de los 42 casos estudiados de COCE se presentan en la tabla 1. La primera columna, muestra el número del caso asignado para el estudio. En las siguientes columnas se disponen los datos de edad, sexo, aspecto clínico, localización de la lesión y grado de diferenciación obtenido del informe de anatomía patológica.

Tabla 1. Caracterización de pacientes con COCE incluidos en el estudio

N.º caso	Edad	Sexo	Aspecto	Localización	Grado diferenciación
1	75	F	Úlcera	Lengua	Moderadamente diferenciado
2	82	F	Tumor	Encía	Bien diferenciado
3	62	M	Tumor	Reborde	Moderadamente diferenciado
4	40	F	Úlcera	Lengua	Moderadamente diferenciado
5	36	M	Placa	Lengua	Bien diferenciado
6	70	M	Placa	Lengua	Bien diferenciado
7	54	F	Úlcera	Piso boca	Bien diferenciado
8	57	M	Tumor	Lengua	Bien diferenciado
9	61	F	Tumor	Encía	Bien diferenciado
10	68	M	Tumor	Mejilla	Bien diferenciado
11	65	M	Tumor	Mucosa labial	Bien diferenciado
12	58	M	Tumor	Lengua	Bien diferenciado
13	56	F	Placa	Piso boca	Bien diferenciado
14	81	F	Tumor	Lengua	Bien diferenciado
15	67	M	Úlcera	Mejilla	Bien diferenciado
16	65	M	Úlcera	Lengua	Bien diferenciado
17	83	F	Úlcera	Lengua	Bien diferenciado
18	72	M	Úlcera	Lengua	Moderadamente diferenciado
19	45	M	Úlcera	Lengua	Moderadamente diferenciado
20	40	M	Tumor	Lengua	Moderadamente diferenciado
21	50	M	Tumor	Piso boca	Moderadamente diferenciado
22	39	F	Tumor	Lengua	Moderadamente diferenciado
23	82	M	Tumor	Lengua	Bien diferenciado
24	68	F	Tumor	Encía	Moderadamente diferenciado
25	63	F	Tumor	Lengua	Bien diferenciado
26	39	F	Úlcera	Lengua	Bien diferenciado
27	62	M	Úlcera	Reborde	Bien diferenciado
28	58	M	Úlcera	Reborde	Moderadamente diferenciado

29	53	M	Úlcera	Encía	Bien diferenciado
30	54	M	Úlcera	Piso boca	Bien diferenciado
31	58	M	Úlcera	Encía	Bien diferenciado
32	44	F	Úlcera	Lengua	Bien diferenciado
33	48	M	Úlcera	Lengua	Moderadamente diferenciado
34	82	M	Úlcera	Mejilla	Moderadamente diferenciado
35	62	M	Úlcera	Lengua	Bien diferenciado
36	90	M	Úlcera	Reborde	Bien diferenciado
37	81	M	Úlcera	Mejilla	Pobremente diferenciado
38	48	M	Tumor	Mejilla	Bien diferenciado
39	54	F	Tumor	Piso boca	Bien diferenciado
40	68	F	Placa	Lengua	Bien diferenciado
41	70	M	Úlcera	Lengua	Bien diferenciado
42	77	F	Úlcera	Lengua	Bien diferenciado

Respecto a las características clínico-patológicas de los pacientes casos, 26 (61,90%) eran hombres y 16 (38,10%) mujeres. La edad media de los pacientes con COCE fue de 61,60 (DS:14,10) años. La edad media en hombres fue de 60,33 años y en mujeres de 61,60 años. La localización más frecuente fue en lengua (52,38%) seguido por reborde/encía (21,43%) y el aspecto clínico fue de úlcera (52,38%) seguido por tumor (38,10%). El grado de diferenciación en el momento del diagnóstico fue bien diferenciado en la mayoría de los casos (69,05%) (Tabla 2). En cuanto a los hábitos en salud registrados para los pacientes caso, 22 (52,38%) eran fumadores y 21 (50%) relató consumir alcohol ocasional.

Tabla 2. Características clínico-patológicas de pacientes con y sin COCE

Características	Casos n (%)	Controles n (%)
Sexo		
Masculino	26 (61,90)	13 (20,63)
Femenino	16 (38,10)	50 (79,37)
Grupo de edad		
<45 años	6 (14,29)	5 (7,94)
45 años o más	36 (85,71)	58 (92,06)
Localización del tumor		
Lengua	22 (52,38)	-
Reborde/encía	9 (21,43)	-

Mejilla	5 (11,90)	-
Piso de boca	5 (11,90)	-
Mucosa labial	1 (2,38)	-
Aspecto clínico		
Úlcera	22 (52,38)	-
Tumor	16 (38,10)	-
Placa	4 (9,52)	-
Grado de diferenciación		
Bien	29 (69,05)	-
Moderado	12 (28,57)	-
Pobre	1 (2,38)	-
Total	42 (100)	63 (100)

En grupo control, 13 (20,63%) eran hombres y 50 (79,37%) mujeres. La edad media de los pacientes fue de 60,51 (DS:10,49) años. La edad media en hombres fue de 59,98 años y en mujeres de 60,29 años. 21 (33,3%) personas eran fumadores y 13 (20,63%) relataron consumir alcohol ocasional.

Entre los pacientes con COCE, sólo 2 (n=2/42, 4,76%) mostraron niveles séricos normales de vitamina D versus un 12,70% (n=8/63) en el grupo control. El 90,48% de los pacientes con y sin COCE, presentaron al menos, deficiencia leve de vitamina D. El 31,43% de la muestra presentó niveles séricos leves (30,30% para COCE y 69,70% sin COCE), el 50,48% tenían deficiencias moderadas de vitamina D (41,51% para COCE y 58,49% sin COCE) y el 8,57% evidenciaron deficiencias severas (19,05% (n=8/42) para COCE y 1,59% (n=1/63) sin COCE) (Figura 1).

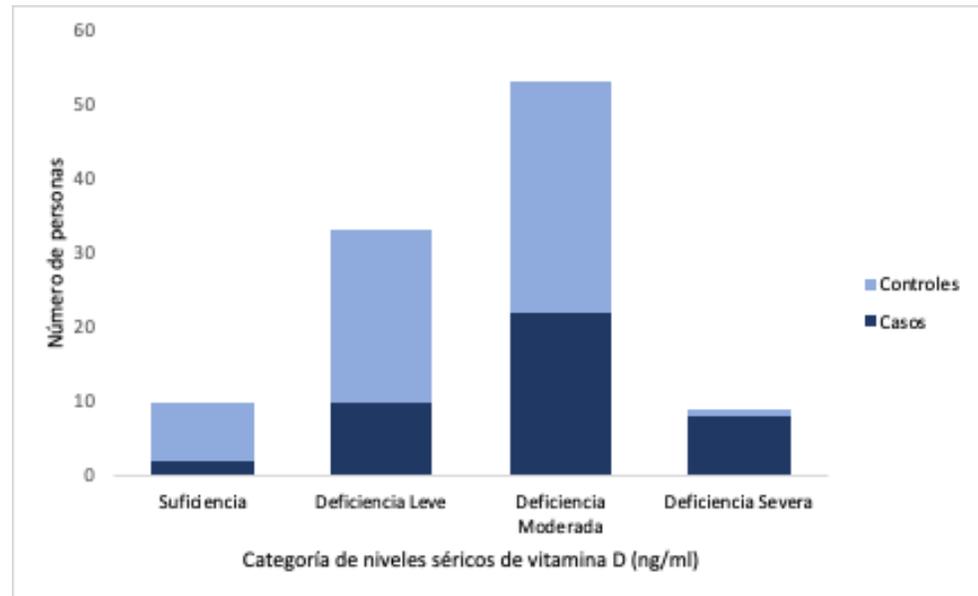
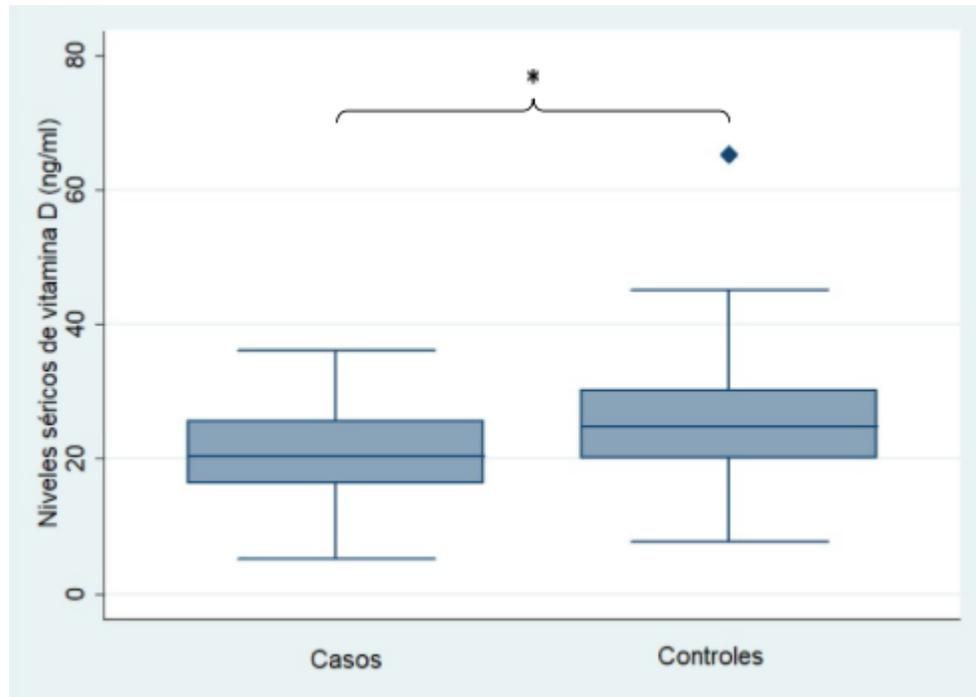


Figura 1. Comparación entre pacientes con y sin COCE, según categoría de niveles séricos de vitamina D. *Suficiencia: >35 ng/ml; Deficiencia Leve: 25-35 ng/ml; Deficiencia Moderada: 12,5-24,9 ng/ml; Deficiencia Severa: <12,5 ng/ml.*

El nivel medio de vitamina D sérica fue de 20,58 (DS:7,39) ng/ml en todos los pacientes con COCE, en hombres 20,17 ng/ml y en mujeres 20,58 ng/ml, y de 26,10 (DS:9,10) ng/ml en pacientes control, en hombres 26,57 ng/ml y en mujeres 26,13 ng/ml. Se observaron menores niveles séricos de vitamina D ($p = 0,0038$) en pacientes con COCE en comparación a los pacientes del grupo control. Dado que la distribución de la muestra fue no paramétrica, se compararon los valores de las medianas de ambos grupos (Figura 2). Cuando fueron comparados los valores séricos de vitamina D entre hombres con COCE y mujeres con COCE y, entre mujeres sin COCE y hombres sin COCE, no hubo diferencias estadísticamente significativas.



* $p < 0,05$ fue considerado significativo utilizando Mann-Whitney U test

Figura 2. Comparación de niveles séricos de vitamina D en pacientes con y sin COCE.

6. DISCUSIÓN

Este estudio tuvo por objetivo comparar los niveles séricos de vitamina D entre pacientes con y sin COCE, con la hipótesis de que los niveles séricos de vitamina D son menores en pacientes con COCE.

De los 42 casos de pacientes con COCE estudiados, se observó predilección por el sexo masculino, coherente con lo descrito en la literatura científica a nivel global, donde los hombres representan el 70% de los casos (OMS, 2022). En Chile, no existe un registro a nivel nacional de cáncer oral y de sus subtipos que permita saber su incidencia y prevalencia exacta, solo existen registros poblacionales de cáncer oral en tres regiones de Chile, para el período 2001-2007, y describió una incidencia de 3,2 y 1,2 por cada 100.000 hombres y mujeres, respectivamente (Santelices y cols., 2016). Riera y Martínez señalan que para el cáncer oral y faríngeo, se describe una relación hombre: mujer de 2,3:1, afectando principalmente a hombres entre 55 y 64 años y a mujeres entre 65 y 74 años (Riera y Martínez, 2005; Ramírez y cols., 2015).

En relación a la edad, nuestros resultados fluctúan en un rango entre los 36 y 90 años, lo cual se condice con la mayoría de los estudios, considerando que es mayor la prevalencia de COCE después de la cuarta década de vida (Maraboli-Contreras y cols., 2018). La edad promedio de los pacientes diagnosticados con COCE fue de 61,60 años, menor a lo descrito por Maraboli-Contreras y cols. con edad media de 63,3 años (Maraboli-Contreras y cols., 2018) y que otros estudios con edad media de 64 años (Arriagada y cols., 2010; Momares y cols., 2014). En nuestro estudio, el 85,71% de los casos tenían 45 años o más en el momento de su diagnóstico, cifra similar a lo reportado previamente en Chile por Riera y Martínez de 84,4% para cáncer oral y faríngeo y, menor a lo informado por Maraboli-Contreras y cols., de 93,3% para COCE, sobre los 45 años (Riera y Martínez, 2005; Maraboli-Contreras y cols., 2018). En línea con lo anterior, un 14,29% (n=6) de pacientes con COCE, presentaron menos de 45 años; si bien hay menor afectación en este grupo de edad, representa el doble de casos según lo reportado con anterioridad por Maraboli-Contreras y cols. de un

6,7% (Maraboli-Contreras y cols., 2018). Esto podría sugerir que el COCE está aumentando en la población adulta joven, sin embargo, se requieren más estudios actuales para confirmar estos datos.

La localización anatómica más frecuente fue lengua (52,38%), seguido por reborde/encía (21,43%), semejante a lo informado previamente por otros autores a nivel país (Ramírez y cols., 2015; Maraboli-Contreras y cols., 2018). Ramírez y cols., describen a los sitios anatómicos: lengua, glándulas salivales mayores y orofaringe, con mayor frecuencia de muertes por cáncer oral y faríngeo para el período 2002 al 2010, siendo la ubicación anatómica de lengua el que presentó mayor número de defunciones (Ramírez y cols., 2015). Sabemos que el COCE de lengua tiende a invadir músculos más profundos y a comprometer linfonodos cervicales; y en encía, el segundo más prevalente, se presenta una temprana invasión ósea, aumentando la probabilidad de metástasis y menor supervivencia (Maraboli-Contreras y cols., 2018; Sasahira y Kirita, 2018). Esto refuerza la importancia del diagnóstico precoz y del seguimiento de pacientes con DOPM.

Nuestra investigación analizó los niveles séricos de vitamina D de pacientes con y sin COCE. Se evidenciaron diferencias significativas entre ambos grupos, específicamente, los pacientes controles tenían mayores niveles de vitamina D que los pacientes con COCE.

Existe alta prevalencia de hipovitaminosis D en la población general. A partir de los resultados de la última Encuesta Nacional de Salud (ENS) de los años 2016-2017, se hizo hincapié en la población de adultos mayores chilenos, donde sólo el 11,9% presentó niveles óptimos de vitamina D (MINSAL, 2018). Por otro lado, los datos proporcionados en nuestro estudio, mostraron que tanto los pacientes con COCE como controles, presentaban una deficiencia generalizada de vitamina D, lo que fue congruente con estudios epidemiológicos previos en Chile. Pese a que ambos grupos cursaron con déficit, éste fue más marcado en nuestra cohorte de pacientes casos, es decir, con COCE, lo cual hace que nuestros hallazgos sean más relevantes para esta población. Aún más, sólo el

4,76% de los pacientes con carcinoma tenían niveles suficientes de vitamina D, en comparación a un 12,70% en el grupo control. Cabe señalar que la deficiencia de vitamina D es frecuente en personas mayores, esto debido principalmente al envejecimiento de la piel, lo cual implicaría una malabsorción de esta vitamina (Giustina y cols., 2023); esto es importante dada la prevalencia de COCE en este grupo etario y para lo que respecta nuestro estudio.

A la luz de estos resultados, se podría sugerir que la vitamina D juega un rol protector. Si bien, las diferencias encontradas en los niveles séricos de vitamina D pueden ser atribuibles a distintas variables que determinan su cantidad en el organismo, es posible que adecuados niveles de vitamina D permitan evidenciar sus múltiples actividades antineoplásicas, como son su acción antiproliferativa, antimetastásica, antiangiogénica, proapoptótica y prodiferenciación (Osafi y cols., 2014; Christakos y cols., 2016; Fathi y cols., 2019). Su efecto antiproliferativo que implica la detención del ciclo celular, la consecuente diferenciación y la promoción de la apoptosis, sumado la inhibición de la angiogénesis e invasión y metástasis, significan un factor clave en la carcinogénesis de COCE y a su morbimortalidad (Khamis y cols., 2023).

En este sentido, ha surgido un interés considerable en examinar este potencial quimiopreventivo y terapéutico de la vitamina D. Estudios previos que examinaron los niveles de vitamina D en pacientes con cáncer oral y controles sanos, encontraron que la deficiencia se asoció positivamente con la incidencia de cáncer oral e incluso con riesgo de desarrollar cáncer. Un artículo mostró que había un 74,51% de pacientes con deficiencia moderada a severa de vitamina D en pacientes con COCE en comparación a grupo control sin cáncer con un 20,35% de deficiencia moderada, con una media de 20,42 ng/ml para los casos y 34,99 ng/ml para el control ($p=0,001$) (Udeabor y cols., 2020); resultados similares a lo reportado en nuestro estudio en relación a los pacientes con COCE y, mayor a lo descrito por Grimm y cols., con un nivel medio en estos pacientes de 12,2 ng/ml (Grimm y cols., 2015). Sin embargo, en pacientes controles, el déficit fue mayor en nuestro estudio, lo que puede deberse a diferentes factores, como son la

ubicación geográfica, tamaño muestral, hábitos alimenticios, rango etario, entre otros. Si bien, estos resultados están en línea con varios estudios que indican esta diferencia, también existen otros que no la establecen; Zhang y cols., no encontró diferencias significativas entre pacientes con COCE y sujetos control al evaluar niveles séricos de la 25 OH D (Zhang y cols., 2015). En cuanto al riesgo de desarrollo de cáncer, en la literatura aún es controvertido. Udeabor en su estudio, asocia niveles bajo los 25 ng/ml a un aumento de la probabilidad de desarrollar COCE en 1,65 veces (IC de 0,98 a 2,77) (Udeabor y cols., 2020). En otro estudio, se evaluó la dieta de pacientes con cáncer oral y faríngeo y asocian una mayor ingesta dietética de vitamina D con un menor riesgo de estos cánceres, que fueron más frecuentes en pacientes fumadores y con alcoholismo grave (Lipworth y cols., 2009). No obstante, Dudding y cols., concluyeron que era poco probable que la vitamina D redujera el riesgo de cáncer oral y faríngeo de manera significativa (Dudding y cols., 2018). Así también lo plantea Negri y cols., que investigó la relación entre ciertos micronutrientes y el riesgo de cáncer oral y faríngeo en un estudio caso-control, concluyendo que la vitamina D sólo estaba débilmente asociada con el cáncer oral (Negri y cols., 2000).

Afzal y cols. asocian bajos niveles de vitamina D con mayor riesgo de cánceres relacionados con tabaco, como cáncer de pulmón, cabeza y cuello, vejiga, páncreas y otros. Fumar se asoció con bajas concentraciones de vitamina D y, esta hipovitaminosis se asoció con un aumento de la proliferación, disminución de la apoptosis y diferenciación, tanto en células normales como tumorales (Afzal y cols., 2013). Además, menciona que la vitamina D, puede modificar la carcinogenicidad de los productos químicos del humo del tabaco, lo cual es altamente relevante en nuestra población de estudio, considerando que la mayoría 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.

Otra explicación respecto al déficit de vitamina D, podría estar en relación con la expresión de su receptor VDR, así como lo demuestra Grimm y cols.,

quienes detectaron que los pacientes con COCE presentaban una deficiencia severa de vitamina D, sin una correlación significativa entre la expresión de VDR y la cantidad disponible de vitamina D sérica. Con ello, se sugiere que la vitamina D podría actuar como sensibilizador de la apoptosis en células tumorales residuales VDR+ y así, ser un coadyuvante eficaz para la quimioprevención de COCE (Grimm y cols., 2015). Anand y cols., por su parte, también evaluaron el receptor de vitamina D y niveles séricos de vitamina D en pacientes con leucoplasia y cáncer oral. Además evaluaron la mucositis oral, deglución y calidad de vida general tras suplementación de vitamina D. En base a sus resultados, concluyen que la expresión de VDR está aumentado en leucoplasia y COCE, sin especificar localización, y que el suplemento de vitamina D redujo significativamente toxicidades relacionadas con la terapia del cáncer avanzado (Anand y cols., 2017; Bochen y cols., 2018). Esto nos sugiere que, podría ser beneficioso suplementar con esta vitamina, a los pacientes con COCE, dado los reportes que señalan una mejor respuesta ante su terapia, reduciendo la morbilidad y mejorando la calidad de vida de estos pacientes. Específicamente, se relata que hubo una disminución de la hiperemia, edema, ulceración y del dolor, una mejoría en la deglución y en la calidad de vida, comparado con aquellos pacientes que no recibieron suplementación de vitamina D (Anand y cols., 2017).

Un metaanálisis evaluó biomarcadores inflamatorios séricos tras la suplementación con vitamina D en pacientes con cáncer y lesiones precancerosas. Se vio que la vitamina D redujo significativamente los niveles de TNF- α . También resultó en niveles más bajos de IL-6 y proteína C reactiva (PCR) y no se modificaron los niveles de IL-10 (Gwenzi y cols., 2023). Con ello, se evidencia efectos potenciales de la vitamina D en la supresión de tumores, mediante la modulación de procesos inflamatorios. En adición a esto, un ensayo clínico mostró que pacientes con cáncer de cabeza y cuello, presentaron menores niveles de mediadores inflamatorios, tipo citocinas y adipocinas, que controles sanos y que, la suplementación con vitamina D, mejoró sus niveles, ayudando a mantener una respuesta inmune normal (Young y cols., 2015).

Todos estos resultados orientan a que el suplemento con vitamina D podría ser una potencial terapia coadyuvante para pacientes con COCE, como también, con DOPM. Al respecto, contribuiría a la prevención de su desarrollo y/o recurrencia, al estar en relación con la inducción de la apoptosis, regulación de los procesos inflamatorios e inmunológicos y a reducir los efectos adversos asociados a su tratamiento.

En el presente estudio, se evidenció que el grupo de los pacientes con COCE, tienen menores niveles de vitamina D que los pacientes sin COCE. Esto nos sugiere la importancia de evaluar los niveles séricos de vitamina D en pacientes con COCE y DOPM y, considerar su suplementación como una posible estrategia quimioterapéutica, dada las ventajas que ofrece la vitamina D no solo en esta patología. Sin embargo, debemos conocer las limitaciones de este estudio. Existen distintas variables que determinan los niveles de vitamina D y que no fueron consideradas en este estudio, como, por ejemplo, la dieta, exposición solar, el índice de masa corporal (IMC), tabaquismo e incluso algunas patologías sistémicas que se asocian con niveles bajos de vitamina D, como diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular (ECV). Por lo mismo, sería interesante el análisis por subgrupos en estudios posteriores, con un mayor tamaño muestral. Así también, la definición categórica de deficiencia de vitamina D no siempre fue consistente entre los estudios analizados, lo que dificulta su comparación y análisis. Un estudio del tipo clínico aleatorizado, que cuente con la administración de suplementos de vitamina D y de seguimiento en el tiempo, como también investigaciones sobre los polimorfismos específicos del gen VDR y su relevancia en la morbimortalidad de los pacientes, debiesen ser considerados en estudios futuros, ya que podrían apuntar al desarrollo de nuevas estrategias quimiopreventivas y terapéuticas en el tratamiento del cáncer.

7. CONCLUSIONES

Los niveles séricos de vitamina D fueron menores en pacientes con COCE en comparación con pacientes sin COCE. La vitamina D puede ofrecer una nueva alternativa coadyuvante para el tratamiento de COCE, dado el bajo costo y la baja toxicidad y beneficios que generan su suplementación. La deficiencia de vitamina D por sí sola parece difícil que pueda estimular la carcinogénesis, pero sí, podría contribuir a su prevención y a un mejor pronóstico, dadas sus múltiples características antineoplásicas. Es necesario una mayor exploración de su potencial como agente quimiopreventivo y terapéutico para desarrollar nuevas intervenciones en la prescripción de la vitamina D.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Afzal, S., Bojesen, S. E., & Nordestgaard, B. G. (2013). Low plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of tobacco-related cancer. *Clinical chemistry*, 59(5), 771–780. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.201939>

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. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.1.129>

Anand, A., Singh, S., Sonkar, A. A., Husain, N., Singh, K. R., Singh, S., & Kushwaha, J. K. (2017). Expression of vitamin D receptor and vitamin D status in patients with oral neoplasms and effect of vitamin D supplementation on quality of life in advanced cancer treatment. *Contemporary oncology (Poznan, Poland)*, 21(2), 145–151. <https://doi.org/10.5114/wo.2017.68623>

ARRIAGADA C, OSCAR, VENEGAS R, BERNARDO, CANTÍN L, MARIO, ZAVANDO M, DANIELA, MANTEROLA D, CARLOS, & SUAZO G, IVÁN. (2010). Rol de las características clínicas e histológicas como factores pronósticos para la sobrevida en pacientes con carcinoma de células escamosas de la cavidad oral. *Revista chilena de cirugía*, 62(5), 441-448. <https://dx.doi.org/10.4067/S0718-40262010000500003>

Bagan, J., Sarrion, G., & Jimenez, Y. (2010). Oral cancer: clinical features. *Oral oncology*, 46(6), 414–417. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2010.03.009>

Bochen, F., Balensiefer, B., Körner, S., Bittenbring, J. T., Neumann, F., Koch, A., Bumm, K., Marx, A., Wemmert, S., Papaspyrou, G., Zuschlag, D., Kühn, J. P., Al Kadah, B., Schick, B., & Linxweiler, M. (2018). Vitamin D deficiency in head and neck cancer patients - prevalence, prognostic value and impact on immune function. *Oncoimmunology*, 7(9), e1476817. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2018.1476817>

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. <https://doi.org/10.1210/er.2008-0004>

Bugshan, A., & Farooq, I. (2020). Oral squamous cell carcinoma: metastasis, potentially associated malignant disorders, etiology and recent advancements in diagnosis. *F1000Research*, 9, 229. <https://doi.org/10.12688/f1000research.22941.1>

Calmarza, Pilar, Sanz París, Alejandro, Prieto López, Carlos, Llorente Barrio, Mónica, & Boj Carceller, Diana. (2018). Niveles de vitamina D en pacientes recién diagnosticados de cáncer. *Nutrición Hospitalaria*, 35(4), 903-908. Epub 18 de noviembre de 2019. <https://dx.doi.org/10.20960/nh.1675>

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. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015>

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. <https://doi.org/10.21011/apn.2019.1909>

Domján, A., Kakuk, P., & Sándor, J. (2014). 50 éves a Helsinki Nyilatkozat: kommentár a 2013-as módosításhoz [The Helsinki Declaration at 50 years: comments on the 2013 modifications]. *Lege artis medicinae : új magyar orvosi hirmundo*, 24(3), 152–158.

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. <https://doi.org/10.1002/ijc.31377>

El-Naggar AC, JKC. Takata, T. Grandis JR. Slootweg, PJ. WHO Classification of Head and Neck Tumours. 4th Edition ed. Lyon, France: IARC; 2017. p. 112-5.

Fathi, N., Ahmadian, E., Shahi, S., Roshangar, L., Khan, H., Kouhsoltani, M., Maleki Dizaj, S., & Sharifi, S. (2019). Role of vitamin D and vitamin D receptor (VDR) in oral cancer. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 109, 391–401. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.102>

García García, V, González-Moles, MA, & Bascones Martínez, A. (2005). Bases moleculares del cáncer oral: Revisión bibliográfica. *Avances en Odontostomatología*, 21(6), 287-295. Recuperado en 10 de noviembre de 2023, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852005000600002&lng=es&tlng=es.

Giustina, A., Bouillon, R., Dawson-Hughes, B., Ebeling, P. R., Lazaretti-Castro, M., Lips, P., Marcocci, C., & Bilezikian, J. P. (2023). Vitamin D in the older population: a consensus statement. *Endocrine*, 79(1), 31–44. <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03208-3>

Grimm, M., Cetindis, M., Biegner, T., Lehman, M., Munz, A., Teriete, P., & Reinert, S. (2015). Serum vitamin D levels of patients with oral squamous cell carcinoma (OSCC) and expression of vitamin D receptor in oral precancerous lesions and OSCC. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, 20(2), e188–e195. <https://doi.org/10.4317/medoral.20368>

Gwenzi, T., Zhu, A., Schrotz-King, P., Schöttker, B., Hoffmeister, M., & Brenner, H. (2023). Effects of vitamin D supplementation on inflammatory response in patients with cancer and precancerous lesions: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, *42*(7), 1142–1150. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.05.009>

Holick M. F. (2017). The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, *18*(2), 153–165. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>

Jeon, S. M., & Shin, E. A. (2018). Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Experimental & molecular medicine*, *50*(4), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0038-9>

Jorge, C. (2019). Vitamin D – new insights into an old molecule. *Portuguese Journal of Nephrology & Hypertension*.

Khamis, A., Salzer, L., Schiegnitz, E., Stauber, R. H., & Gül, D. (2023). The Magic Triangle in Oral Potentially Malignant Disorders: Vitamin D, Vitamin D Receptor, and Malignancy. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(20), 15058. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/ijms242015058>

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: official journal of the European Society for Medical Oncology*, *20*(9), 1576–1581. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp036>

Maraboli-Contreras, Stefan, Adorno-Farias, Daniela, Maturana-Ramirez, Andrea, Rojas-Alcayaga, Gonzalo, Fuentes-Alburquenque, Mauricio, & Espinoza-Santander, Iris. (2018). Sobrevida de carcinoma oral de células escamosas: reporte de la Universidad de Chile.. *Revista clínica de periodoncia*,

implantología y rehabilitación oral, 11(3), 147-151.
<https://dx.doi.org/10.4067/S0719-01072018000300147>

Martínez, Carolina, Hernández, Marcela, Martínez, Benjamín, & Adorno, Daniela. (2016). Frecuencia de displasia epitelial y carcinoma escamoso en mucosa oral y orofaríngea en Chile, entre los años 1990 y 2009. *Revista médica de Chile*, 144(2), 169-174. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872016000200004>

Mello, F. W., Melo, G., Pasetto, J. J., Silva, C. A. B., Warnakulasuriya, S., & Rivero, E. R. C. (2019). The synergistic effect of tobacco and alcohol consumption on oral squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clinical oral investigations*, 23(7), 2849–2859. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-02958-1>

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 noviembre de 2023] Disponible en: <https://goo.gl/oe2iVt>

Momares D, Bárbara, Contreras C, Gabriela, Martínez R, Benjamín, Ávalos J, Nicolás, & Carmona R, Leonardo. (2014). SOBREVIDA EN CARCINOMA ESPINOCELULAR DE MUCOSA ORAL: ANÁLISIS DE 161 PACIENTES. *Revista chilena de cirugía*, 66(6), 568-576.
<https://dx.doi.org/10.4067/S0718-40262014000600010>

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.
[https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0215\(20000401\)86:1<122::aid-ijc19>3.0.co;2-2](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0215(20000401)86:1<122::aid-ijc19>3.0.co;2-2)

Osafi, J., Hejazi, A., Stutz, D. D., Keiserman, M. A., Bergman, C. J., & Kingsley, K. (2014). Differential effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on oral

squamous cell carcinomas in vitro. *Journal of dietary supplements*, 11(2), 145–154.
<https://doi.org/10.3109/19390211.2013.859209>

Osorio Landa, H. K., Pérez Díaz, I., Laguna Bárcenas, S. D. C., López Navarro, J. M., Abella Roa, M. F., Corral Orozco, M., Mancilla Ortega, J. P., Martínez Duarte, D. A., Morales Montalvo, S. I., Múzquiz Aguirre, S., & Sánchez Landa, E. (2020). Association of serum vitamin D levels with chronic disease and mortality. Asociación de los niveles séricos de vitamina D con la enfermedad crónica y la mortalidad. *Nutricion hospitalaria*, 37(2), 335–342.
<https://doi.org/10.20960/nh.02512>

Ramírez, Valeria, Vásquez-Rozas, Pamela, & Ramírez-Eyraud, Pamela. (2015). Mortalidad por cáncer oral y faríngeo en Chile, años 2002-2010. *Revista clínica de periodoncia, implantología y rehabilitación oral*, 8(2), 133-138.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.piro.2015.02.015>

RAMÍREZ, Y, TALAVERA, ARES, RM,, PEDROZO, WR,, & BONNEAU, GA,. (2019). Evaluación del déficit de vitamina d en mujeres adultas. *Revista argentina de endocrinología y metabolismo*, 56(4), 21-30. Recuperado en 10 de noviembre de 2023, de http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-30342019000400021&lng=es&tlng=es.

Riera S, Paula, & Martínez R, Benjamín. (2005). Morbilidad y mortalidad por cáncer oral y faríngeo en Chile. *Revista médica de Chile*, 133(5), 555-563.
<https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872005000500007>

Santelices Ch, María Josefina, Cárcamo I, Marcela, Brenner A, Claudio, & Montes F, Rodrigo. (2016). Cáncer oral en Chile: Revisión de la literatura. *Revista médica de Chile*, 144(6), 758-766.
<https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872016000600011>

Sasahira, T., & Kirita, T. (2018). Hallmarks of Cancer-Related Newly Prognostic Factors of Oral Squamous Cell Carcinoma. *International journal of molecular sciences*, 19(8), 2413. <https://doi.org/10.3390/ijms19082413>

Udeabor, S. E., Albejadi, A. M., Al-Shehri, W. A. K., Onwuka, C. I., Al-Fathani, S. Y., Al Nazeh, A. A., Aldahri, S. F., & Alshahrani, F. A. (2020). Serum levels of 25-hydroxy-vitamin D in patients with oral squamous cell carcinoma: Making a case for chemoprevention. *Clinical and experimental dental research*, 6(4), 428–432. <https://doi.org/10.1002/cre2.294>

WHO Classification of Tumours Editorial Board. (2022). Head and neck tumours (beta version ahead of print) (5th ed., vol. 9). International Agency for Research on Cancer. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/52>

Young, M. R., Levingston, C., & Johnson, S. D. (2015). Cytokine and Adipokine Levels in Patients with Premalignant Oral Lesions or in Patients with Oral Cancer Who Did or Did Not Receive 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ Treatment upon Cancer Diagnosis. *Cancers*, 7(3), 1109–1124. <https://doi.org/10.3390/cancers7030827>

Zhang, H., Lu, H., Shrestha, C., Feng, Y., Li, Y., Peng, J., Li, Y., & Xie, Z. (2015). In serum, higher parathyroid hormone but not lower vitamin D is associated with oral squamous cell carcinoma. *Current oncology (Toronto, Ont.)*, 22(4), e259–e263. <https://doi.org/10.3747/co.22.2259>

9. ANEXOS

9.1 Anexo 1. Carta de aprobación del Comité de Ética del Servicio de Salud Metropolitano Norte.



9.2 Anexo 2. Consentimiento Informado del Proyecto de Investigación.

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.

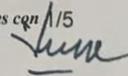
Se le invita a Ud. a colaborar en un proyecto de investigación observacional, que tiene como propósito detectar la relación entre lesiones bucales cancerosas, pre-cancerosas, y benignas, con niveles de vitamina D en la sangre. Antes de decidir si colabora o no, debe conocer y comprender los aspectos 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. INTRODUCCION

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

Segunda versión. Consentimiento Informado “Evaluación de los niveles séricos de vitamina D en pacientes con desórdenes potencialmente malignos y carcinoma oral de células escamosas” Diciembre 2019.

1/5


16 DIC 2019

Organismo Asegurador de la Dirección
Servicio de Salud
Metropolitano Norte
CEI-SSM-NORTE

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.

CEL-SSM.NORTE
Gobierno Autónomo de la Dirección
Servicio de Salud
Metropolitano Norte

16 DIC 2019

[Firma]

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.

CEI-SSM.NORTE
Organismo Asesor de la Dirección
Servicio de Salud
Metropolitano Norte

[Firma]

16 DIC 2019

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 crisobalarayasalas@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: / / , revoco 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:

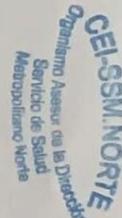
RUT:.....

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

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

RUT:.....

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



16 DIC 2019
[Handwritten signature]

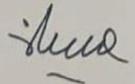
Director del Establecimiento o su Ministro de Fe.....

RUT:.....

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

GEI-SSM.NORTE
Organismo Asesor de la Dirección
Servicio de Salud
Metropolitano Norte

16 DIC 2019



9.3 Anexo 3. Ficha Clínica del Proyecto de Investigación.



FACULTAD DE
ODONTOLOGÍA
UNIVERSIDAD DE CHILE

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): (+56 9) _____ / (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			
Cardiovascular			
Inmunológico			
Neurológico			
Psiquiátrico			
Gastroenterológico			
Hematológico			
ETS			
Hepatitis			
Otras patologías			
Alergias			
Otros medicamentos que consume			

B) Antecedentes Quirúrgicos:

Intervención _____ Fecha _____

Intervención _____ Fecha _____

Intervención _____ Fecha _____

Obs. (Complicaciones):

C) Antecedentes Gineco-Obstétricos:

Embarazos (cuántos):

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 número) ¿Cuánto tiempo fumó? _____ (en años o meses) Obs:
Alcohol	NO	SI	Veces x semana _____ Tipo: _____ Número de vasos de 200 cc: _____
Otros (Drogas por ejemplo)	NO	SI	Cuál _____ Cantidad _____ diarios Desde los: _____ años (cuanto tiempo) Hace cuanto lo dejo _____

Cepillado Diario: _____ veces al día. Colutorio: Si _____ / No _____ / ¿Cuál? _____
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)

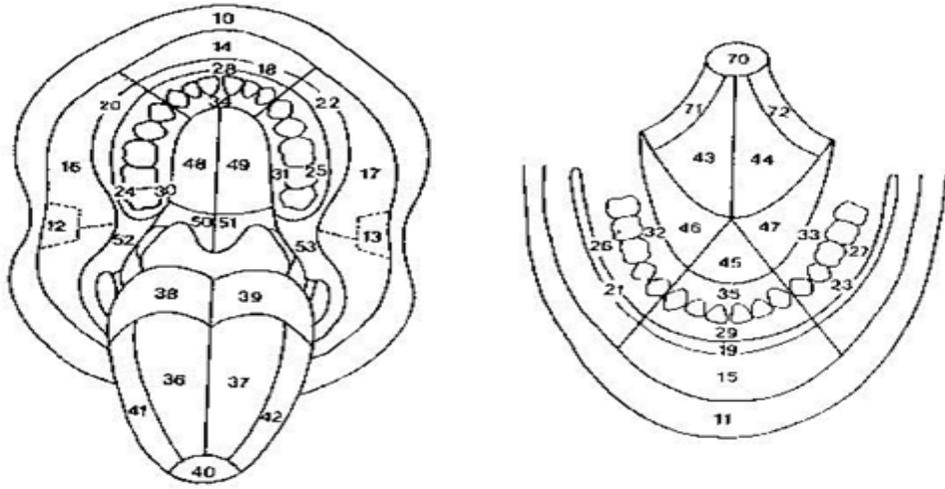


Foto: Si _____ No _____

Descripción de la lesión

Tipo de lesión elemental:
Forma:
Localización:
Superficie:
Número de lesiones:
Distribución:
Límites (definidos o no):
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
Imagenológicos <ul style="list-style-type: none"> ● CONE BEAM ● TAC ● OTROS 		
Laboratorio <ul style="list-style-type: none"> ● HEMOGRAMA ● VITAMINA D ● OTROS 		
Otros <ul style="list-style-type: none"> ● Sialometría ● Test Alergia ● 		

8. Hipótesis Diagnóstica

Diagnóstico

Definitivo: _____

Diagnóstico Histopatológico (nº de biopsia)

—

Entrega de Informe de Biopsia: Si ___ NO ___ fecha _____
(adjuntar fotocopia de informe)

NIVEL DE VITAMINA D _____ **ng/dL**

Evolución/ Tratamiento:

