



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

*PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS  
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD*

**“PERFILES DEMOGRÁFICOS Y EXPOSICIÓN A FACTORES DE  
RIESGO PARA CÁNCER ORAL EN PACIENTES QUE ACUDEN A LA  
CLÍNICA DE PATOLOGÍA Y MEDICINA BUCAL, DE LA DEPEI,  
UNAM”**

TESIS QUE PRESENTA LA ALUMNA

**Ixchel Araceli Maya García**

PARA OPTAR AL GRADO DE

**Maestra en Ciencias**

**TUTOR**

**DR. LUIS ALBERTO GAITÁN CEPEDA**



CIUDAD UNIVERSITARIA, MEXICO, D.F. ENERO 2012



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# ***DEDICATORIA***

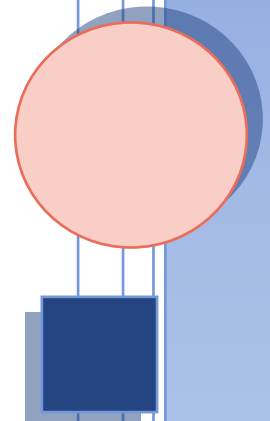
*A mi padre Celestial esencia de mi ser, porque tus sueños son mis sueños y me llevaras con tu favor a realizarlos.*

*A mis padres y familia ejemplos de perseverancia y lucha, los amo. Gracias por todo su apoyo.*

*Al Dr. Gaitán por sus enseñanzas, dirección y todo el tiempo invertido en mi formación profesional.*

*A la Dra. Aída Borges por compartir sus conocimientos para realizar esta investigación.*

*A la Dra. Elba Leyva por su apoyo, comprensión y calidad humana con los investigadores del mañana.*



# ***AGRADECIMIENTOS***

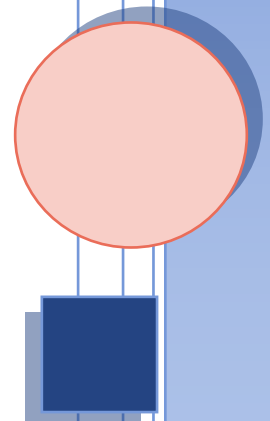
*Al Laboratorio de Patología Clínica y Experimental,  
División de Estudios de Posgrado e Investigación.  
Facultad de Odontología, UNAM.*

*A la Clínica de Patología y Medicina Bucal, División de  
Estudios de Posgrado e Investigación, UNAM.*

*Al Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias  
Médicas, Odontológicas y de la Salud.*

*A mis amigos Juan Carlos y Germán por su apoyo  
durante estos años de aprendizaje.*

*A la Universidad Nacional Autónoma de México por  
abrirme las puertas a un mejor futuro como  
profesional, mujer y ser humano.*



<b>INDICE</b>	<b>Página</b>
1. Resumen tesis	1
2. Abstract	2
3. Introducción	3
4. Antecedentes	4
4.1 Panorama mundial del cáncer bucal	4
4.2 Panorama del cáncer bucal en México	7
5. Factores de riesgo y carcinogénesis	9
5.1 Factores vinculados al estilo de vida	9
5.2 Factores vinculados a infecciones crónicas	10
5.3 El factor de la radiación solar	10
5.4 Factores vinculados a antecedentes familiares y hereditarios	10
6. Clasificación de lesiones orales potencialmente malignas (LOPM)	12
6.1 Diagnóstico clínico de lesiones orales potencialmente malignas	12
6.2 Diagnóstico histológico de lesiones orales potencialmente malignas	12
6.2.1 Displasia epitelial	12
6.2.2 Carcinoma oral de células escamosas	14
7. Detección precoz de cáncer bucal por examen clínico	15
8. Planteamiento del problema	16
9. Justificación	17
10. Objetivo General y específicos	18
11. Hipótesis de trabajo	18
12. Materiales y Métodos	19
12.1 Diseño del estudio	19

12.2 Muestra	19
12.3 Criterios de inclusión y exclusión	19
12.4 Variables Independientes	20
12.5 Variables Dependientes	21
12.6 Método	22
12.7 Diagrama operativo-Ruta clínica	23
12.8 Consideraciones éticas	23
12.9 Análisis estadístico	24
13. Resultados	25
13.1 Análisis descriptivo general	25
13.2 Análisis bivariado	30
13.3 Regresión logística	38
14. Discusión	41
15. Limitaciones de esta investigación	44
16. Conclusiones	45
17. Anexos	46
18. Bibliografía	50

## RESUMEN

**ANTECEDENTES.** El cáncer bucal está entre los diez tipos de cáncer más frecuentes en el mundo con incidencia en aumento. Existen reportes de cambios en perfiles de riesgo para esta neoplasia, desconociendo si aplican en nuestra población ya que la información en México es escasa.

**OBJETIVO.** Identificar características demográficas, frecuencia y presencia de factores de riesgo conocidos para carcinogénesis bucal en pacientes de la Clínica de Patología y Medicina Bucal de la DEPEI, UNAM con diagnóstico de lesiones orales potencialmente malignas (LOPM) y/o malignas.

**MÉTODOS.** Diseño transversal analítico con muestreo por conveniencia durante el 31/Agosto/2009 a 15/Diciembre/2010. Se aplicó cuestionario de 22 ítems sobre factores de riesgo, examen clínico bucal para detectar LOPM y su estudio histológico. Análisis descriptivo y bivariado calculando razón de momios en variables con  $p < 0.05$ , realizando regresión logística.

**RESULTADOS.** De 289 pacientes la frecuencia de LOPM fue 11.07% y 4.8% para displasia epitelial ó cáncer bucal (DE/CB). De 32 casos de LOPM 14 casos presentaron cambios morfológicos de malignidad (43.7%). Las LOPM fueron más frecuentes en varones y fumadores. Los pacientes con interacción entre hábito tabáquico y enólico presentaron más DE/CB.

**CONCLUSIONES.** La frecuencia de DE y CB es alta en LOPM en nuestra muestra, sin embargo los resultados deberán ser confirmados por otros grupos de investigación. Los perfiles de riesgo encontrados sugieren tamizaje en grupos de riesgo e implementar estrategias que fomenten la autoexploración y capacitación del personal odontológico.

## ABSTRACT

**Background.** Oral cancer is among the ten most common cancers in the world with increasing incidence. There are reports of changes in risk profiles for this neoplasm, not knowing if they apply in our population because information is scarce in México.

**Goal.** Identify demographic characteristics, frequency and presence of known risk factors for oral carcinogenesis in patients of the Clinic for Oral Pathology and Medicine of the DEPeI, UNAM with a diagnosis of potentially malignant oral lesions (PMOL) and/or malignant.

**Methods.** We designed an analytical cross-sectional study, with convenience sample between 15/December/2010 and 31/August/2009. Was applied a questionnaire of risk factors for oral carcinogenesis with 22 items, clinical examination for detect PMOL with a histological study for this cases. The statically analysis included descriptive part, bivariate and conditional regression models were built to calculate odds ratios (Ors) and 95% confidence intervals (CI).

**Results.** Of 289 patients revised, the frequency of potentially malignant oral lesions was 11.07% and 4.8% for oral epithelial dysplasia or oral cancer. In 32 cases of PMOL, 14 cases presented morphological changes of malignancy (43.7%). The potentially malignant oral lesions were more frequent in males and smokers. Patients with interaction between smoking and drinking habits had more epithelial dysplasia or oral cancer.

**Conclusions.** The frequency of epithelial dysplasia and oral cancer in PMOL is high in our sample; however the results should be confirmed by other research groups. We results suggest screening in risk groups and implement strategies that encourage self-exploration and training of dental.



## INTRODUCCIÓN

Existe evidencia que la cantidad de casos de cáncer se han incrementado en la última década, esperándose 15 millones de nuevos casos para el año 2020<sup>1</sup>. Por lo que una meta global es para el año 2020<sup>2</sup> disminuir la exposición a factores de riesgo de carcinogénesis<sup>3</sup>.

Por otra parte, el programa de Salud Bucal en México<sup>4</sup> espera disminuir los casos de cáncer bucal, sin embargo, la información sobre cáncer bucal y faríngeo es escasa, del 32- 60% de los casos se detecta en estadios avanzados con altos índices de mortalidad<sup>5-6</sup>, tratamientos mutilantes e invasivos<sup>7</sup> ó sin posibilidad terapéutica<sup>8</sup>. El perfil de alto riesgo conocido es varón de 65 años, fumador de 1 cajetilla de cigarros por día durante un mínimo de 10 años, bebedor de alto consumo de más de 5-7 unidades de bebida de 250 ml cada semana; sin embargo, desconocemos si este perfil de riesgo es aplicable en la actualidad, ya que se han reportado cambios en la exposición a factores de riesgo para cáncer bucal.

En el Laboratorio de patología bucal y experimental de la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología para contribuir a plantear soluciones a este problema, se ha desarrollado una línea de investigación sobre cáncer bucal, compuesta por varios proyectos que intentan cubrir los aspectos más importantes relacionados: diagnóstico precoz, perfiles de riesgo y marcadores pronósticos. Debido a que en nuestro país la información sobre perfiles demográficos de riesgo para desarrollar cáncer bucal es nula o escasa, por este motivo el principal objetivo de la presente tesis fue determinar el perfil demográfico y exposición a factores de riesgo de carcinogénesis bucal en una muestra de población mexicana con diagnóstico clínico de lesiones orales potencialmente malignas proveniente de una serie de pacientes consecutivos entre el 31 de Agosto del 2009 al 15 de Diciembre del 2010 en la Clínica de Patología y Medicina Bucal del DEPEI, UNAM.

## ANTECEDENTES

### Panorama mundial del cáncer bucal

De acuerdo al World Cancer Report (WCR) la incidencia mundial de cáncer va en aumento, con más de 10 millones de nuevos casos al año y más de 6 millones de muertes cada año, mientras que para el 2020 habrá 15 millones de nuevos casos anuales y 10 millones de muertes por cáncer<sup>1</sup>. Actualmente más de 20 millones de personas viven con un diagnóstico de cáncer y más de la mitad de ellos viven en países en vías de desarrollo<sup>9</sup>. En el año 2000 se registraron en cáncer de cavidad bucal y faringe, excluyendo la nasofaringe aproximadamente 220,000 nuevos casos en hombres y 90,000 en mujeres<sup>10</sup>. El cáncer bucal (CB) es uno de los diez tipos más frecuentes de cáncer en el mundo, con un rango de 1 a 10 casos por cada 100,000 personas<sup>1</sup>.

En el reporte del GLOBOCAN 2008<sup>11</sup> existe un número muy bajo de casos basados precisamente en este tipo de información (Figura 1,2).

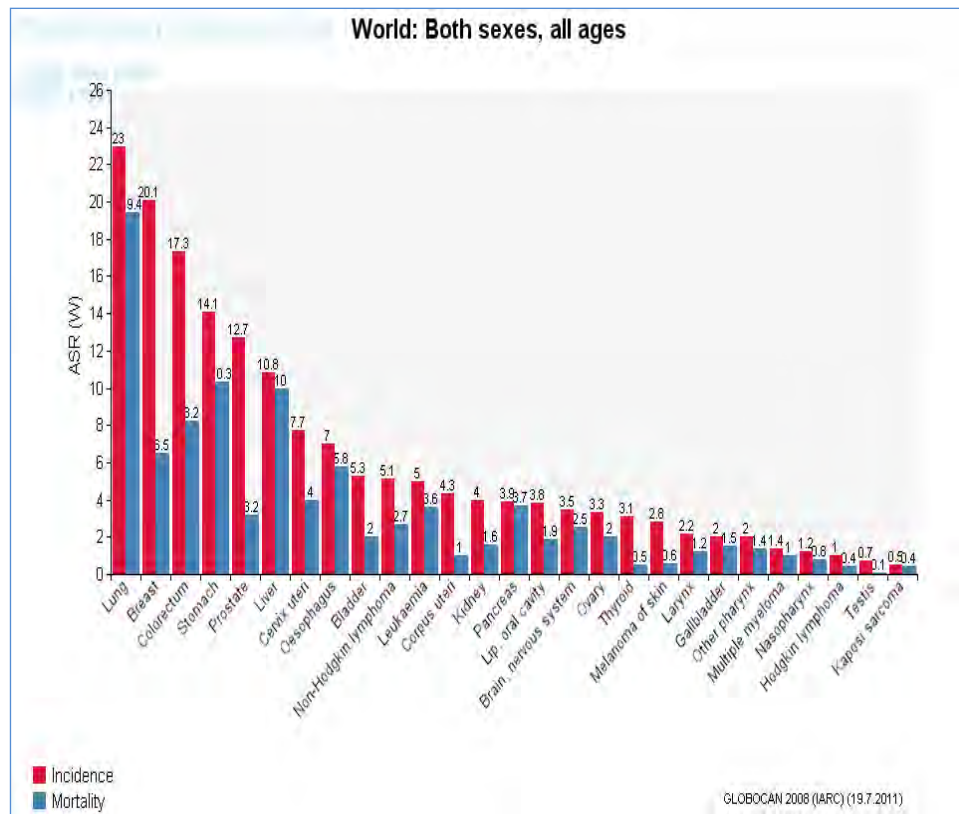
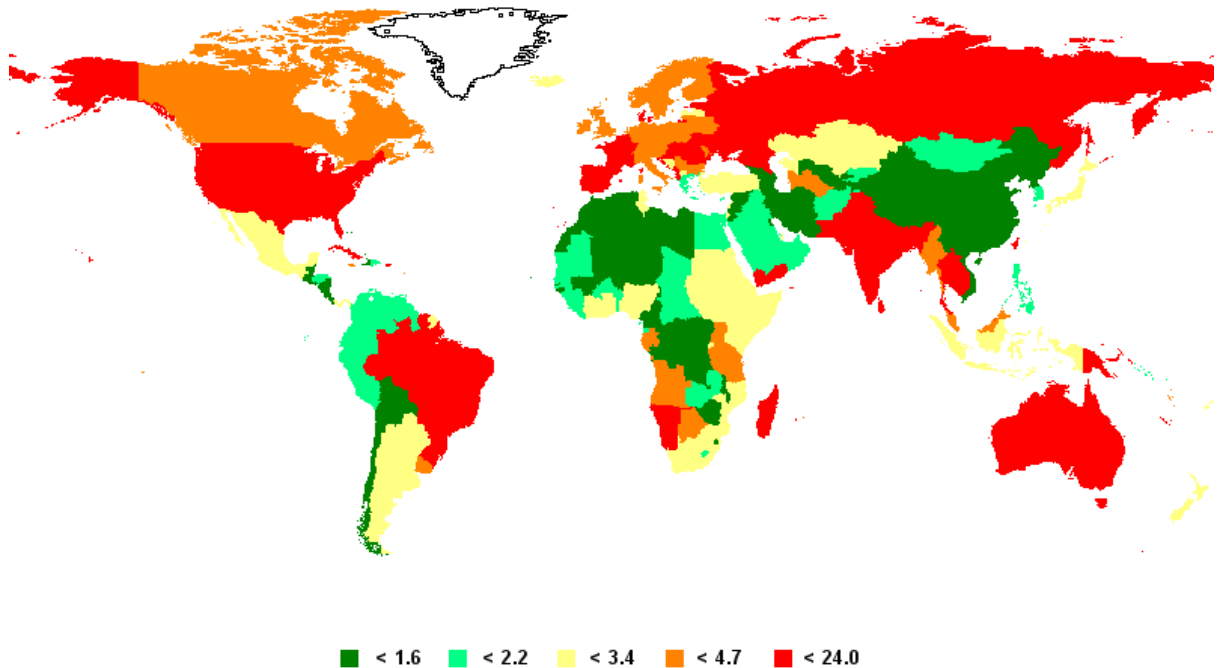


Figura 1. Incidencia y mortalidad estimada para los diferentes tipos de cáncer a nivel mundial.

Tomado de GLOBOCAN 2008 (IARC) (19.7, 2011).

Estimated age-standardised incidence rate per 100,000  
Lip, oral cavity: both sexes, all ages



GLOBOCAN 2008 (IARC) - 19.7.2011

Figura 2. Rango de incidencia por 100,000 personas ajustada por edad en cáncer de labio y cavidad oral.

Tomado de GLOBOCAN 2008 (IARC) (19.7, 2011).

Destacando un fuerte incremento en las tasas de incidencia de los cánceres oro-faríngeos en países como Dinamarca y Escocia desconociendo la causa, lo cual podría deberse a un mejor registro de esta enfermedad. Por otra parte, en Australia, Japón, Nueva Zelanda y E.U.A se ha mostrado un decremento en la mortalidad, ya que estos países cuentan con programas de tamizaje de CB para detección temprana. Se ha señalado, que los países en vías de desarrollo con economías en transición pueden presentar una mortalidad desde alta a baja, por limitaciones en el acceso de servicios en salud<sup>9-13</sup>.

La declaración de prevención de CB 2005<sup>14</sup> incluye los siguientes aspectos:

- 1) Provisión de información sistemática epidemiológica en prevalencias de CB y riesgo de cáncer en ciudades, particularmente en los países en desarrollo.
- 2) Promoción de la investigación bajo los criterios de factores biológicos, comportamiento y factores fisiológicos del CB. Enfatizando la inter-relación entre salud bucal y salud general.

- 3) Integrar la información de CB en los sistemas de vigilancia de salud nacional con registro en enfermedades crónicas y factores de riesgo comunes.
- 4) Difusión de la información sobre CB y su prevención, publicándola en todos los medios posibles.
- 5) Incrementar la participación de los profesionales de salud bucal en la prevención de CB, considerando control de factores de riesgo como tabaco, alcohol y dieta.
- 6) Entrenar a los trabajadores de la salud de primer nivel en la detección precoz de CB.
- 7) Facilitar el acceso a sistemas de salud que provean una fácil detección e intervención, así como promocionar la salud bucal para mejorar la calidad de vida de sujetos afectados por CB.

## Panorama del cáncer bucal en México

En nuestro país la información sobre CB y faríngeo es escasa. Se han reportado incrementos de frecuencia y prevalencia en ambos sexos para CB en mexicanos, donde la prevalencia ha incrementado 200% para hombres y 100% en mujeres<sup>15</sup>. Otro estudio basado en los datos del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) reportó que en el período de 1979 a 2003 hubo 15,576 muertes por esta causa con una tasa de mortalidad por tiempo de 1.08 por 100,000 habitantes en el 2003<sup>16</sup>. Sin embargo, un estudio realizado durante los años 1985 -1994 ubicó al CB dentro de las diez principales neoplasias no genitales<sup>17</sup>. La siguiente figura muestra que en nuestro país se estima una incidencia acumulada menor de 0.3% casos para ambos sexos en el año 2008 (Figura 3).

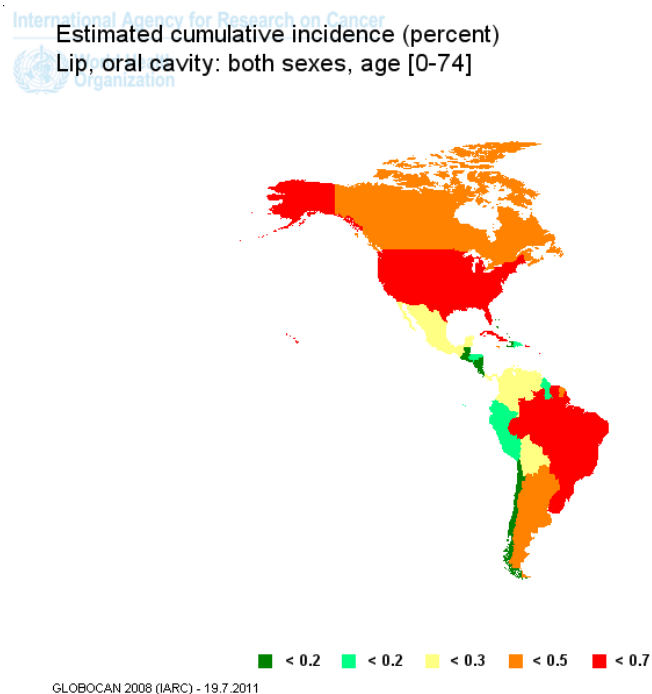


Figura 3. Estimación de incidencia acumulada para cáncer de cavidad oral y labio, año 2008.

Tomado del GLOBOCAN 2008 (IARC) (19.7, 2011).

México cuenta con el Sistema Nacional de Vigilancia de Patologías Bucales, que se presentó en el Programa Nacional de Salud 2001-2006 y que en la actualidad está vigente, pero el reporte del 2009 contiene únicamente datos sobre caries dental y enfermedad periodontal, sin mencionar datos sobre lesiones en mucosas bucales, estructuras óseas o en glándulas salivales<sup>18</sup>; a pesar de que aproximadamente el 10% de personas mayores de 35 años tienen una alteración en cavidad bucal<sup>19</sup>.

En el compendio de cáncer 2000-2004 publicado por el Instituto Nacional de Cancerología se registró un total de 20,688 diagnósticos de primera vez, donde el CB represento el 5% de todos los tumores malignos recibidos en esta institución<sup>20-21</sup> con el sitio más común de localización ubicado en “Otras partes y las no específicas de la lengua” (Ver Cuadro 1).

Cuadro 1. Localización topográfica de las neoplasias malignas.

Localización topográfica	Frecuencia	%
Labio	77	0.4
Base de la lengua	34	0.2
Otras partes y las no específicas de la lengua	112	0.6
Encía	60	0.3
Piso de boca	32	0.2
Paladar	51	0.3
Otras partes y las no específicas de la boca	51	0.3
Parótida	107	0.6
Glándulas salivales mayores y no especificadas	30	0.2
Amígdala	22	0.1
Orofaringe	58	0.3
Nasofarínge	40	0.2
Seno periforme	3	0
Hipofaringe	49	0.3
Sitios mal definidos labio, cavidad bucal y faringe	47	0.2
Esófago	161	0.8
Estomago	727	3.8
Intestino delgado	36	0.2
Colon	343	1.8
Unión rectosigmoidea	40	0.2
Recto	339	1.8
Año y conducto anal	67	0.3
Hígado vías biliares	204	1.1
Vesícula biliar	150	0.8
Otras partes y no especificadas de vías biliares	74	0.4
Páncreas	209	1.1
Otros sitios mal definidos órganos digestivos	1	0
Cavidad nasal y oído medio	56	0.3
Senos paranasales	117	0.6
Laringe	321	1.7
Tráquea	2	0
Bronquios y pulmón	578	3
Timo	16	0.1
Corazón mediastino y pleura	93	0.5
Huesos y cartílagos de miembros	218	1.1
Huesos y cartílagos de otros sitios y no especificados	86	0.4
Melanoma maligno de piel	384	2
Otros tumores malignos de la piel	958	5
Mesotelioma	76	0.4
Sarcoma de Kaposi	103	0.5
Nervios periféricos y sistema nervioso autónomo	5	0

Tomado de Rizo et al, Cancerología 2 (2007): 203-287

## **Factores de riesgo y carcinogénesis**

El proceso de transformación de una célula normal a una célula maligna se llama carcinogénesis, conocer este fenómeno es vital para lograr un manejo exitoso de los pacientes con CB<sup>22</sup>. Siendo el cáncer resultado de la interacción entre diferentes carcinógenos y promotores. Un agente que altera el DNA celular se llama carcinógeno<sup>22-23</sup>, mientras que un promotor (mitógenos) incrementa la proliferación celular dando oportunidad a que una célula anormal se reproduzca. Así la carcinogénesis es un proceso de etapas múltiples<sup>24</sup>.

Las células son susceptibles a sufrir transformación maligna cuando se dan dos eventos mutacionales en los genes que provocan anomalías en la codificación de proteínas que reparan DNA, desencadenando una pérdida en el control de la división celular<sup>25-26</sup>. Se ha sugerido que la pérdida de heterocigosidad en los cromosomas 3p y 9p aumenta el riesgo de progresión maligna en tejidos precancerosos, mientras que las pérdidas adicionales en los brazos de los cromosomas 4q, 8p, 11q, 17p conducen a 33 veces más riesgo, aunque el análisis de ploidía sigue siendo polémico<sup>27-28</sup>.

El cáncer no tiene causa única, siendo el resultado de la interacción de varios factores de riesgo. Entre los factores de CB se encuentran: uso de productos del tabaco, consumo excesivo de alcohol en cualquiera de sus formas, exposición solar, dieta inadecuada pobre en frutas y verduras, infecciones de virus de papiloma humano y lesiones precancerígenas<sup>29</sup>.

### Factores vinculados al estilo de vida

El carcinoma de células escamosas representa más del 90% de casos de cáncer en cavidad bucal<sup>30</sup>. Se ha asociado a consumo de tabaco, alcohol, nuez de betel, exposición a radiación actínica, virus papiloma humano<sup>31-32</sup>. Es necesario mencionar que en el caso del tipo de alimentación y su asociación con CB es muy controversial<sup>33-34</sup>, a diferencia del cáncer de colon donde se ha comprobado que una dieta alta en frutas y verduras tiene efecto protector<sup>35</sup>.

Respecto al tabaquismo éste es la causa principal de muerte en el mundo con 1, 000,000 de defunciones anuales, que para el 2020 incrementara a 10 millones de defunciones por año<sup>3, 9, 36</sup>.

Desde el punto de vista molecular se ha asociado al tabaco como factor de riesgo para leucoplasia<sup>27, 31, 35</sup> su combustión daña tejidos liberando más de 4000 sustancias que combinadas provocan cáncer<sup>37</sup> de pulmón, laringe, cavidad bucal, esófago, vejiga y páncreas<sup>38</sup>. Siendo el riesgo directamente asociado con la dosis y duración del hábito<sup>37, 39</sup>.

La nuez de Betel<sup>40</sup> (Nuez Areca-Areca Catechu) es un hábito presente en el 20% de la población mundial, específicamente en regiones de Asia. Su efecto como carcinógeno radica en su componente la

“arecolina” que causa hipermetilación bloqueando los genes supresores de tumor p14, p15, p16 e inhibe p53 con lo que la DNA polimerasa no corrige daños genéticos implicando daño directo y mutaciones a las células epiteliales de la cavidad bucal<sup>23, 25- 28</sup>.

El alcohol es un factor que actúa como promotor y está implicado en carcinomas de cavidad bucal, laringe y esófago, produciéndose un riesgo reportado en estudios de 2.4 a 5 veces más para bebedores pesados por una relación dosis-respuesta fuerte, aumentándose aún más el riesgo para aquellos bebedores y fumadores fuertes, ya que el alcohol aumenta la activación de carcinógenos presentes en el tabaco por el incremento en la activación del metabolismo directamente asociado al P450 2E1<sup>41,42</sup>.

#### Factores vinculados a infecciones crónicas

En México se reportó una fuerte asociación del Virus Papiloma Humano (VPH) con carcinoma de células escamosas con una prevalencia del 43.5% en los casos con predominio de VPH-16 y VPH-18<sup>43</sup>. Otra investigación<sup>30</sup> mostró la presencia de VPH 6, 11, 16 y 18 en mucosa bucal de casos con lesiones orales potencialmente malignas.

#### El factor de la radiación solar

Según la OMS en el cáncer de labio, cavidad bucal y faringe el riesgo de desarrollar esta neoplasia es en hombres de 3 a 10 veces mayor que para las mujeres<sup>44-45</sup>. Así, se ha asociado el cáncer de labio al estilo de vida<sup>46</sup>, factores ambientales y fenotípicos<sup>47-48</sup>, entre los factores de riesgo estudiados se encuentran la exposición solar<sup>49</sup> y el fenotipo asociados a cánceres de piel<sup>50</sup>. Por lo que, las poblaciones blancas tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de piel y labio<sup>51</sup>.

Por otra parte, se han mostrado diferencias en el espectro mutacional entre cáncer de labio y cavidad bucal específicamente la afectación de residuos del DNA superficial necesaria para la función de gen supresor p53, siendo los rayos UV causales de aumento en mutaciones en este gen, observándose mutaciones en grupos de pirimidina<sup>52</sup>.

#### Factores vinculados a antecedentes familiares y hereditarios

El cáncer se origina de mutaciones del genoma por lo que se ha buscado una secuenciación del genoma en cáncer, descubriéndose más de 1,000 mutaciones somáticas en 274 megabases (Mb) del DNA que corresponden a los exones codificantes de 518 cinasas en 210 diversos cánceres humanos<sup>53</sup>, la información que ha surgido en las últimas décadas sugiere que existen genes hereditarios del cáncer; esta predisposición genética impone un mayor riesgo de padecer la enfermedad<sup>54</sup>.



Este concepto se basa en la hipótesis de Knudson, formulada en base a estudios sobre el retinoblastoma, donde se observó un patrón hereditario del padecimiento y un patrón esporádico; proponiendo que las mutaciones hereditarias se asociaban a dos puntos mutacionales<sup>55,56</sup> donde se afectaban la línea germinal de las células más la línea somática con pérdida de heterogenicidad predisponiendo en este caso a un 50% de riesgo en los niños a padecer retinoblastoma de forma hereditaria, lo cual se relacionaba con la herencia de los padres en relación al gen Rb. En cambio las esporádicas solo tenían un punto de mutación por lo que el riesgo a padecer cáncer en su descendencia era menor<sup>56</sup>. La susceptibilidad genética en cavidad bucal ha sugerido en desordenes potencialmente malignos en mucosa bucal<sup>57,58</sup>: el liquen plano oral, fibrosis submucosa<sup>59</sup>, lupus eritematoso discoide.

## **Clasificación de lesiones orales potencialmente malignas (LOPM)**

Definición<sup>57-59</sup>:

1. Lesiones orales potencialmente malignas: es un tejido morfológicamente alterado en el que hay más probabilidad de que se desarrolle CB, que en su contraparte aparentemente normal. Incluye a la leucoplasia, eritroplasia y lesiones en paladar causadas por el hábito de tabaquismo invertido.
2. Condición precancerosa: es un estado generalizado asociado con un incremento significativo en el riesgo de desarrollar cáncer. Se encuentran bajo esta categoría la fibrosis submucosa, queratosis actínica, liquen plano y el lupus eritematoso discoide.

### Diagnóstico clínico de lesiones orales potencialmente malignas

La leucoplasia, eritroplasia y eritroleucoplasia son LOPM<sup>60</sup>. Se define eritroplasia como una lesión bucal predominantemente roja que no se caracteriza como ninguna otra lesión definida<sup>57-58</sup>. Por el término de leucoplasia se define una placa predominantemente blanca que no puede ser caracterizada clínica o histopatológicamente como ninguna otra lesión<sup>61</sup>, pero fue en el año 2007 que se emplea como término clínico para reconocer manchas o placas blancas de riesgo cuestionable después de haber excluido enfermedades o condiciones conocidas que no tienen un riesgo incrementado de desarrollar CB<sup>57,62</sup>.

### Diagnóstico histológico de lesiones orales potencialmente malignas

#### Displasia epitelial

En lesiones de la cavidad bucal, la probabilidad de progresión a cáncer se considera que está asociada a la presencia de zonas de displasia en el epitelio<sup>32</sup>. Por lo que la presencia de displasia epitelial evaluada por examen microscópico es un predictor de transformación maligna, sin embargo, se reconoce que no todas las lesiones displásicas progresarán a carcinoma, pues han sido reportadas regresiones espontáneas, especialmente después de la interrupción de los hábitos relacionados con el riesgo de cáncer (por ejemplo, el tabaco) y los cambios en el estilo de vida<sup>57-62</sup>.

El término histopatológico "displasia epitelial" (DE) se aplica cuando la alteración arquitectónica va acompañada de atipia citológica, como se muestra en el siguiente cuadro:

Cuadro 2. Criterios usados para el diagnostico de displasia epitelial, OMS 2005<sup>63</sup>.

Arquitectura	Citológicos
• Estratificación epitelial irregular.	• Variación anormal del núcleo en forma (pleomorfismo nuclear) y tamaño (anisonucleosis).
• Pérdida de polaridad de células basales.	• Incremento de tamaño nuclear.
• Hiperplasia de células basales.	• Variación anormal celular en forma (anisocitosis) y tamaño (pleomorfismo celular).
• Procesos epiteliales en forma de gota.	• Aumento de la relación núcleo-citoplasma.
• Aumento en el número de mitosis.	• Figuras mitóticas anormales.
• Mitosis en capas superficiales.	• Aumento en el número y tamaño del nucléolo.
• Queratinización individual de células.	• Hiper cromatismo nuclear.
• Formación de perlas de queratina dentro de los procesos epiteliales.	

*\*Los índices de transformación por el grado de displasia son difíciles de establecer. Una limitación de la utilización de criterios histológicos existentes para predecir el potencial de transformación neoplásica es la subjetividad inherente al sistema de clasificación en sí.*

La displasia epitelial de acuerdo a la clasificación hecha por la OMS del año 2005<sup>62</sup>, se dividió en:

✓ Displasia Leve: alteración arquitectónica limitada al primer tercio del epitelio, acompañada por atipia citológica mínima.

✓ Displasia moderada: alteración arquitectónica que se extiende al tercio medio del epitelio, es el criterio inicial para reconocer esta categoría. La presencia de marcada atipia puede indicar que una lesión puede ser categorizada como displasia severa.

✓ Displasia severa: alteraciones arquitectónicas de los dos tercios del epitelio, con atipia citológica asociada. También, alteraciones arquitectónicas con suficiente atipia citológica que se extienden dentro del tercio medio del epitelio, pueden pasar de displasia moderada a severa.

✓ Carcinoma in situ: hay alteraciones arquitectónicas en casi todo el espesor del epitelio, acompañadas de pronunciada atipia citológica, figuras mitóticas superficiales y atípicas.

Con los diferentes sistemas de gradificación utilizados para DE, incluida la clasificación de la OMS en el 2005, muchos estudios mostraban gran variabilidad inter-observadores; el diagnóstico dependía del énfasis que pusieran los observadores en cada una de las características de la gradificación, y esto ocasionaba subjetividad ya que los diferentes sistemas de gradificación eran de gran ayuda en la predicción de transformación maligna pero no tenían métodos objetivos que dieran resultados consistentes o reproducibles<sup>62,64</sup>. Por lo que, Kujan y cols.<sup>65</sup> idearon un sistema binario que categoriza a la DE en cavidad bucal en: “bajo” y “alto riesgo”; basado en los mismos criterios de cambios arquitectónicos y citológicos que fueron descritos en la clasificación de la OMS en el 2005<sup>62-63</sup>:

- ✓ Lesión de alto riesgo: (con potencial susceptibilidad a progresión maligna), se relaciona con la presencia de 4 cambios arquitectónicos y 5 cambios citológicos.
  
- ✓ Lesión de bajo riesgo: está asociada con la presencia de al menos de 4 cambios arquitectónicos y menos de 5 cambios citológicos.

#### Carcinoma oral de células escamosas

El carcinoma oral de células escamosas es el diagnóstico histológico más común de CB con el 90% de los casos, el tratamiento y pronóstico dependen del estadio clínico y gradificación; con una alta mortalidad si es detectado en estadios avanzados<sup>30,31</sup>.

## **Detección precoz de cáncer bucal por examen clínico**

En la detección precoz de lesiones en cavidad bucal existen hoy en día muchas técnicas auxiliares de diagnóstico clínico dentro de las cuales está la citología exfoliativa como factor de predicción de LOPM<sup>66</sup>, sin embargo sus valores de sensibilidad y especificidad es de 0.92 y 0.517 respectivamente con un valor predictivo positivo y negativo de 0.462 y 0.938<sup>67-68</sup>. Por otra parte, con referencia al uso de ácido acético (azul de toluidina) en la detección de COCE se tiene una sensibilidad del 83.33%, especificidad del 84.21% y 83.64% de eficacia con una asociación estadísticamente significativa entre el examen clínico con azul de toluidina y la expresión de p53<sup>69</sup>.

Un estudio que aplicó el examen clínico y azul de toluidina como técnica auxiliar de diagnóstico de CB, reportó 43% de reducción en mortalidad por estas técnicas en usuarios de tabaco y alcohol demostrando beneficios potenciales y riesgos menores de estos<sup>70</sup>. El British Columbia Oral Cancer Prevention Program (BC OCPP)<sup>71</sup> recomienda una revisión sistemática para lesiones bucales conformada por:

- 1.- Historia clínica-síntomas: inicio, localización, intensidad, frecuencia, duración, cambios en el transcurso del tiempo, agravamiento.
- 2.- Historia de factores de riesgo: condiciones clínicas, medicaciones y alergias. En cuanto al tabaco y alcohol (tipo, frecuencia y duración).
- 3.- Exploración clínica: incluirá un examen extraoral (inspección-palpación de región de cabeza y cuello con énfasis en ganglios linfáticos) y un examen intraoral (metódico y minucioso), uso de azul de toluidina en lesiones sospechosas de malignidad.
- 4.- Diagnóstico diferencial.
- 5.- Diagnóstico histopatológico (biopsia).
- 6.- Diagnóstico definitivo.
- 7.- Tratamiento sugerido o referencia.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer bucal en México es una de las diez neoplasias más comunes<sup>72,73</sup>. Con un pronóstico de sobrevida es pobre ya que del 32% al 60% de los pacientes se diagnostican en estadios avanzados, con alto índice de mortalidad y tratamientos muy agresivos que hacen necesario un diagnóstico oportuno<sup>74</sup>.

¿Cuáles serán las características demográficas, frecuencia y exposición a factores de riesgo conocidos para carcinogénesis bucal en lesiones orales potencialmente malignas (leucoplasia, eritroplasia y queilitis) y malignas (displasia epitelial/cáncer bucal) en pacientes que acuden a la Clínica de Patología y Medicina Bucal de la DEPeI, UNAM?

## JUSTIFICACIÓN

En nuestro país la evolución del perfil epidemiológico muestra un evidente proceso de transición, que se caracteriza por cambios en la coexistencia de enfermedades debido a modificaciones en las características poblacionales<sup>75</sup>, por lo cual el Sistema de Salud se enfrentará a una creciente población de ancianos, discapacitados y pacientes terminales que conllevará el enfrentar enfermedades crónico-degenerativas, accidentes, lesiones y cánceres. Dichos cambios implicarán altos costos de tratamiento, demanda de sistemas tecnológicos avanzados y recursos humanos muy especializados elevando el costo de servicios asistenciales en nuestra población.

Es así, que en nuestro país actualmente las prioridades de la Salud Bucal son disminuir la experiencia de caries dental, periodontopatía y CB con diferentes estrategias de atención; se conoce que el CB es el 5% de todos los tumores malignos atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología, siendo considerado un problema de salud pública.

Sin embargo, se desconoce el perfil demográfico actual de sujetos de riesgo a pesar de que hay evidencias en la literatura científica de que ha habido cambios en estos perfiles en las últimas décadas, conocer estos datos contribuirá a construir medidas profilácticas destinadas a la prevención.

## **OBJETIVO GENERAL**

Identificar las características demográficas, frecuencia y exposición a factores de riesgo conocidos para carcinogénesis bucal en lesiones potencialmente malignas y malignas (displasia epitelial/cáncer bucal) entre pacientes que acuden a la Clínica de Patología y Medicina Bucal de la DEPeI, en la Universidad Nacional Autónoma de México en el período comprendido del 31 de Agosto del 2009 a 15 Diciembre del 2010.

### **Objetivos específicos:**

- 1) Describir las características socio-demográficas de la población de estudio.
- 2) Obtener la frecuencia de LOPM y casos con diagnóstico histológico de DE/CB.
- 3) Identificar si la exposición a factores de riesgo conocidos para carcinogénesis bucal (tabaco, alcohol, exposición solar e historia de antecedentes familiares de cáncer) es mayor en los pacientes con LOPM que solicitan atención en la clínica mencionada que entre los pacientes que acudieron pero no presentaron LOPM.
- 4) Identificar si la exposición a factores de riesgo para carcinogénesis bucal (tabaco, alcohol, exposición solar e historia de antecedentes familiares de cáncer) es mayor entre los pacientes que tuvieron un diagnóstico histológico de displasia epitelial/cáncer bucal que entre los pacientes que no presentaron estos diagnósticos.

## **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

Los pacientes con lesiones orales potencialmente malignas ó que presentaron un diagnóstico histológico de displasia epitelial/cáncer bucal tendrán mayor exposición a factores de riesgo conocidos para carcinogénesis bucal que los pacientes sin este tipo de diagnósticos.



## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio: transversal analítico.**

Los requerimientos de este diseño se cumplen (una sola medición y complejidad en el análisis de datos) con excepción de la base poblacional ya que este estudio se desarrollo en una Clínica de Patología y Medicina Bucal.

Muestra: pacientes que acudieron a la Clínica de Patología y Medicina Bucal en la DEPeI, de la Universidad Nacional Autónoma de México en un periodo comprendido del 31 de Agosto del 2009 al 15 de Diciembre del 2010. Así, por muestreo consecutivo de conveniencia se revisaron un total de 289 pacientes para el presente estudio.

Criterios de selección:

Inclusión:

- Se incluyeron todos los pacientes que acudieron a la Clínica de Patología y Medicina Bucal, UNAM en el período señalado y aceptaron participar en este estudio firmando el consentimiento informado.
- Exclusión: Se excluyeron los pacientes que no pudieron brindar información sobre los datos de la ficha de recolección.

## VARIABLES INDEPENDIENTES

VARIABLE	TIPO	ESCALA	OPERACIONALIDAD	CODIFICACIÓN
Sexo	N	N	Se define de acuerdo a su fenotipo expresado por la persona.	0.- Mujer 1.- Hombre
Edad	C	R	Es el número de años cumplidos por la persona desde el nacimiento hasta el día de la encuesta. En cuanto a los meses se consideró: 6 meses más un día igual al año siguiente y 6 meses menos 1 días igual a años actuales.	Años cumplidos
Ocupación	N	N	Se refiere a la ocupación laboral expresada por la persona.	1.-Ama de casa 2.-Empleado 3.-Desempleado 4.- Comercio 5.- Estudiante 6.- Jubilado
Grado estudios	O	O	Se refiere al grado de estudios completado por la persona.	0.- Sin estudios 1.- Primaria 2.- Secundaria 3.- Preparatoria 4.- Licenciatura 5.- Posgrado
Motivo de consulta	N	N	Definición operacional: fue el motivo por el cual la persona recibió un examen clínico bucal, con las siguientes categorías: 0.Aumento de volumen (AV) 1.Cambio de coloración en mucosa bucal (CCMO) 2. Dolor bucal (DB) 3. Pérdida de la función (P. Función). 4. Revisión bucal (RB) 5. Nódulo en borde lateral de lengua.(NBLL)	0.AV 1.CCMO 2.DB 3.P.Función 4.R.Bucal 5.NBLL
Hábito tabáquico	N	N	Se medirá el consumo de tabaco cuestionando a los sujetos incluidos en el estudio si consumían o habían consumido tabaco y se clasifico como: - No fumadores: nunca han fumado. - Fumadores: pacientes que fumaron en los últimos 12 meses. - Ex/fumadores: pacientes que no han fumado en el último año.	0.- No (No Fumador) 1.- Sí (Fumador) 3.- Exfumador
Producto fumado	N	N	Se refiere al tipo de producto de tabaco consumido por la persona.	1.-Cigarro 2.-Puro 3.-Pipa 4.-Mariguana
Cigarrillos por día	C	R	Se refiere al número de cigarrillos fumados por día.	Número arábigo
Unidades de cigarrillo.	N	R	Definición operacional: las unidades de cigarrillo (pack/years) es un estimado de cajetillas fumadas por la persona en relación con los años de consumo del tabaco, teniendo que la fórmula para calcularlos fue <sup>43</sup> :  Cigarros fumados por día/20*365.25 * años de fumar (ponderando por años fumados).	Número arábigo
Categoría de unidades de cigarrillo	O	O	Definición operacional: se dividió en dos categorías, basándose en la relación que tiene la cantidad y frecuencia de duración del hábito tabáquico en base al consumo de unidades de cigarrillo (pack-years) <sup>43</sup> :  Fumadores < 25 unidades de cigarrillo (Fumadores leves). Fumadores > 25 unidades de cigarrillo (Fumadores fuertes).	0.No fuma 1.Fuma <25 2.Fuma ≥25
Inicio a fumar	C-C	R	Se refiere a la edad de inicio del hábito tabáquico.	Años
Termino de fumar	C-C	R	Se refiere a la edad en que se dejo el hábito tabáquico.	Años
Duración H. Fumar	C-C	R	Sera igual a: termino del hábito tabáquico menos inicio del hábito tabáquico.	Años
Habito enólico	N	N	Definición operacional: consistió en la presencia o ausencia del hábito de consumo de bebidas alcohólicas por el individuo. Formando dos grupos <sup>43</sup> : 0. No bebedores (abstemios de toda la vida) 1. Bebedores a pacientes que consumen ó consumieron alcohol durante su vida.	0- No (No Bebedor) 1- Sí (Bebedor)
Inicio a beber	C-C	R	Edad en la que comenzó el hábito de beber alcohol.	Años
Termino de beber	C-C	R	Edad en la que termino el hábito de beber alcohol.	Años
Duración Beber	C-C	R	Sera igual a: termino de beber-inicio de beber en cada individuo.	Años
Logro sin beber	C	R	Sera el número de años que la persona lleva sin tomar, siendo igual a edad actual de la persona menos edad en que dejo el hábito enólico.	Años
Exposición al sol	O	O	Se refiere a si la persona está en exposición continua al sol. Siempre= trabaja más de 8 hrs al sol. Casi siempre= trabaja más de 6 horas al sol. Algunas veces= trabaja 3 hrs al sol Nunca= trabaja en oficina o es ama de casa.	1.- Si (Siempre, casi siempre). 2.- No (Algunas veces, nunca).
Antecedentes familiares/ cáncer.	N	N	Persona que tenga un familiar en la primera línea de descendencia que haya padecido o muerto de cáncer.	0.Sin antecedentes 1. Con antecedentes

N= Variable y/o escala Nominal  
R= Escala de Razón  
C= Variable cuantitativa continua  
O= Variable y/o escala Ordinal.

## VARIABLES DEPENDIENTES

VARIABLE	TIPO	ESCALA	OPERACIONALIDAD	CODIFICACIÓN
Presencia de LOPM	N	N	Fue el diagnóstico clínico presuntivo resultante del examen meticoloso de cavidad oral. Tomando como referencia con LOPM a aquellos pacientes que al examen clínico presentaron eritroplasia, leucoplasia ó queilitis actínica y sin LOPM todos los pacientes que al examen clínico no tuvieron diagnóstico clínico de probable malignidad.	0.- Sin LOPM 1.- Con LOPM
Con DE/CB	N	N	Fue el resultado del estudio histológico de cada caso con diagnóstico clínico de LOPM. Donde se gradifico conforme a los requerimientos de la OMS <sup>63</sup> si el paciente presentaba displasia epitelial (leve, moderada, severa) ó cáncer bucal.	0.- Sin DE/COCE 1.- Con DE 2.- Con Cáncer bucal

N= Variable y/o escala Nominal

## MÉTODO

La valoración clínica e histológica de este estudio se llevó a cabo por la alumna experta en Patología y Medicina Bucal, previamente estandarizada. El procedimiento fue el siguiente:

La alumna invitó a los pacientes que acudieron a la Clínica de Patología y Medicina Bucal de forma consecutiva durante el período de 31 Agosto del 2009 al 15 Diciembre del 2010, para realizarse un examen para prevención de CB en búsqueda de LOPM.

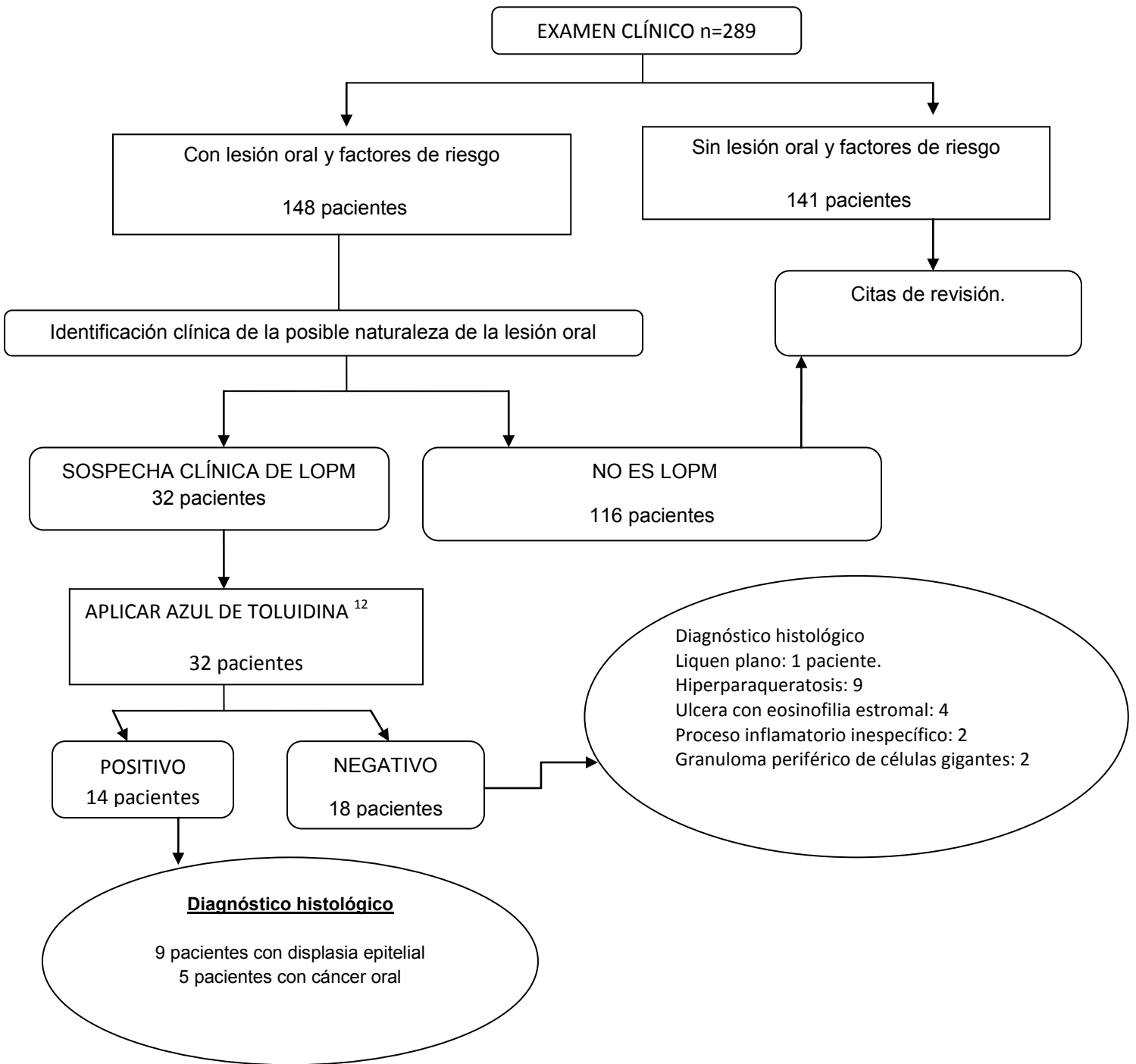
El procedimiento a detalle que aplicó el investigador por paciente comprendió en orden secuencial:

- 1) Firma del consentimiento informado (Anexo 1).
- 2) Cuestionario de factores de riesgo (Anexo 2) realizada en la modalidad cara a cara.
- 3) Examinación visual: comprendió el examen extraoral de la región de cabeza y cuello en búsqueda de anormalidades. Posteriormente se realizó el examen intraoral (Anexo 3) de forma sistemática en búsqueda de alteraciones en primera instancia, posteriormente se palparon los tejidos bucales con particular atención en los sitios donde el riesgo para desarrollo de CB es mayor; esto es, en zonas laterales y ventrales de la lengua, piso de boca y complejo del paladar duro. El orden que se siguió fue para todos los pacientes el mismo: piel peribucal, mucosa yugal, mucosa labial, encía, paladar, pilares de la faringe, dorso de lengua, bordes laterales de lengua, cara ventral de lengua, piso de boca.
- 4) Notificación al paciente del estado de salud de sus tejidos bucales. En caso de la realización de estudio histológico, todas las laminillas de cada caso fueron valoradas por el investigador de acuerdo a los criterios de la OMS 2005<sup>63</sup>.

La ruta clínica empleada en este estudio fue la valoración ya descrita para búsqueda de LOPM (leucoplasia, eritroplasia, y queilitis actínica), recopilando los datos de exposición a factores de riesgo conocidos para CB. Una vez concluido esto, si no se detectaba lesión bucal en el paciente, se le daba cita para revisión al año siguiente, en caso de que el paciente presentara lesión bucal se procedió a integrar el diagnóstico clínico presuntivo por exclusión, si el caso era una probable LOPM se aplicaba el azul de toluidina como coadyuvante del diagnóstico clínico, posteriormente se procedía a tomar biopsia para el estudio histológico y se valoraba cada semana la evolución del área de toma de biopsia.

En caso de que el paciente tuviera un diagnóstico histológico de DE/CB, se brindó atención conforme a los lineamientos establecidos por el departamento de Patología Bucal, refiriendo los casos de CB al Instituto Nacional de Cancerología con su reporte histológico, laminilla y bloque de cera.

**DIAGRAMA OPERATIVO- Ruta Clínica**



En aspectos éticos esta investigación se considero de riesgo mayor al mínimo, cumpliendo con lo establecido en el Artículo 96 del Título Quinto de la Ley General de Salud<sup>76-77</sup>. Los datos levantados fueron anónimos y confidenciales con propósitos de uso científico. (Anexo 1).

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis se realizó utilizando el programa estadístico PASW 18.

Fase descriptiva: se realizó el reporte de los datos socio-demográficos de la muestra, realizando un reporte de frecuencia de lesiones orales potencialmente malignas (LOPM) y de los diagnósticos histológicos de los pacientes que tuvieron displasia epitelial/cáncer bucal (DE/CB).

Fase analítica: análisis bivariado usando la prueba de  $X^2$ , 95% y para identificar si había diferencias en los valores del promedio de edad según la presencia o no de LOPM se realizó la prueba T de Student para muestras independientes; el mismo procedimiento se utilizó con la otra variable dependiente displasia epitelial/cáncer bucal.

Adicionalmente se calculó la razón de momios, ajustando por las variables de control que tuvieron significancia estadística en el análisis inicial ( $p < 0.05$ ).

Se realizó un análisis de regresión logística donde se incluyeron las constantes en los dos modelos, las variables se introdujeron por el método Backward LR (Likelihood Ratio).

Se obtuvieron las tablas de clasificación, la prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow, y el intervalo de confianza al 95% para la Razón de Momios.

## RESULTADOS

### 1) Análisis Descriptivo General.

Se reportaron las frecuencias de las características demográficas de los pacientes que acudieron a la Clínica de Patología y Medicina Bucal (CPMB); del total de la muestra se observó que entre estas características fueron más frecuentes las mujeres (67.1%) que se dedicaban al hogar (36%), el nivel más común de estudios fue licenciatura (33%) y la revisión bucal fue el motivo de consulta más frecuente con 49% (Ver cuadro 3-5).

Cuadro 3. Distribución de sexo y promedio de edad en pacientes de la CPMB, años 2009-2010.

SEXO	Frecuencia
Hombres	95 (32.9%)
Mujeres	194 (67.1%)
Total	289 (100%)
<b>Promedio de Edad</b>	
<b>n=289</b>	
50 años ( $\pm$ 17.21)	

Cuadro 4. Distribución de variables demográficas en pacientes de la CPMB, años 2009-2010.

Variable	Frecuencia	%
<b>OCUPACIÓN:</b>		
• Ama de casa	103	35.6
• Empleados	83	28.7
• Comerciantes	42	14.5
• Estudiantes	24	08.4
• Jubilados	20	06.9
• Desempleados	17	05.9
<b>Total</b>	<b>289</b>	<b>100</b>
<b>GRADO DE ESTUDIOS:</b>		
• Nivel licenciatura	94	32.5
• Nivel primaria	68	23.5
• Nivel preparatoria	62	21.5
• Nivel secundaria	50	17.3
• Nivel posgrado	9	03.1
• No tienen estudios	6	02.1
<b>Total</b>	<b>289</b>	<b>100</b>

Cuadro 5. Distribución de los diferentes motivos de consulta en pacientes de la CPMB, años 2009-2010.

Variable	Frecuencia	%
MOTIVO DE CONSULTA:		
• Revisión bucal	141	48.9
• Aumento de volumen	55	19.0
• Dolor bucal	54	18.7
• Cambio de coloración en mucosa bucal	29	10.0
• Nódulo en borde lateral de lengua	7	02.4
• Perdida de la función	3	01.0
Total	289	100

En relación con los factores de riesgo tenemos que el 47.1% habían fumado alguna vez en su vida y el 64.4% de los pacientes no habían bebido alcohol ninguna vez en su vida. (Ver cuadro 6).

Cuadro 6. Distribución de categorías de fumadores y bebedores, pacientes de la CPMB, años 2009-2010.

Variable	Frecuencia	%
Hábito tabáquico:		
• Fumadores	62	21.5
• Ex/fumadores	74	25.6
• No fumadores	153	52.9
Total	289	100
Hábito enólico:		
• Bebedores	82	28.4
• Ex/bebedores	21	07.2
• No bebedores	186	64.4
Total	289	100

En relación con la exposición solar encontramos que 23 pacientes siempre se exponen al sol (8.0%), 26 casi siempre (9.0%), 76 algunas veces (26.3%) y 164 nunca (56.7%). Con respecto a los antecedentes familiares se encontró que 72 pacientes (24.9%) declararon no tener historia familiar de cáncer, 105 pacientes (36.3%) tienen historia de cáncer en la 1era. línea de descendencia y los 112 (38.8%) pacientes restantes tienen historia en la 2da. línea de descendencia.

En referencia con los resultados del examen clínico encontramos que de los 289 pacientes, 32 pacientes tuvieron lesiones orales potencialmente malignas para una frecuencia de 11.07% en esta muestra.



Cuadro 7. Diagnósticos histológicos de los 32 pacientes con LOPM, en la CPMB 2009-2010.

Diagnóstico histológico	Frecuencia	%
Displasia leve o moderada	9	28.2
Carcinoma de células escamosas	3	9.3
Carcinoma Verrucoso	2	6.2
Liquen Plano	1	3.1
Hiperparaqueratosis	9	28.2
Ulcera con eosinofilia estromal	4	12.6
Procesos inflamatorios inespecíficos	2	6.2
Granuloma periférico de células gigantes	2	6.2
Total	32	100

Así mismo en referencia al resultado del estudio histológico de estas lesiones orales potencialmente malignas se obtuvo que el 4.8% de los 289 pacientes, tuvieron displasia epitelial/cáncer bucal. Por lo que de los 32 casos de LOPM se encontró que el 43.7% resultó con cambios morfológicos de malignidad, los 18 casos restantes correspondieron a otros diagnósticos (Granuloma periférico de células gigantes, ulcera con eosinofilia estromal, hiperqueratosis, entre otros), los cuales se detallan en el cuadro anterior.

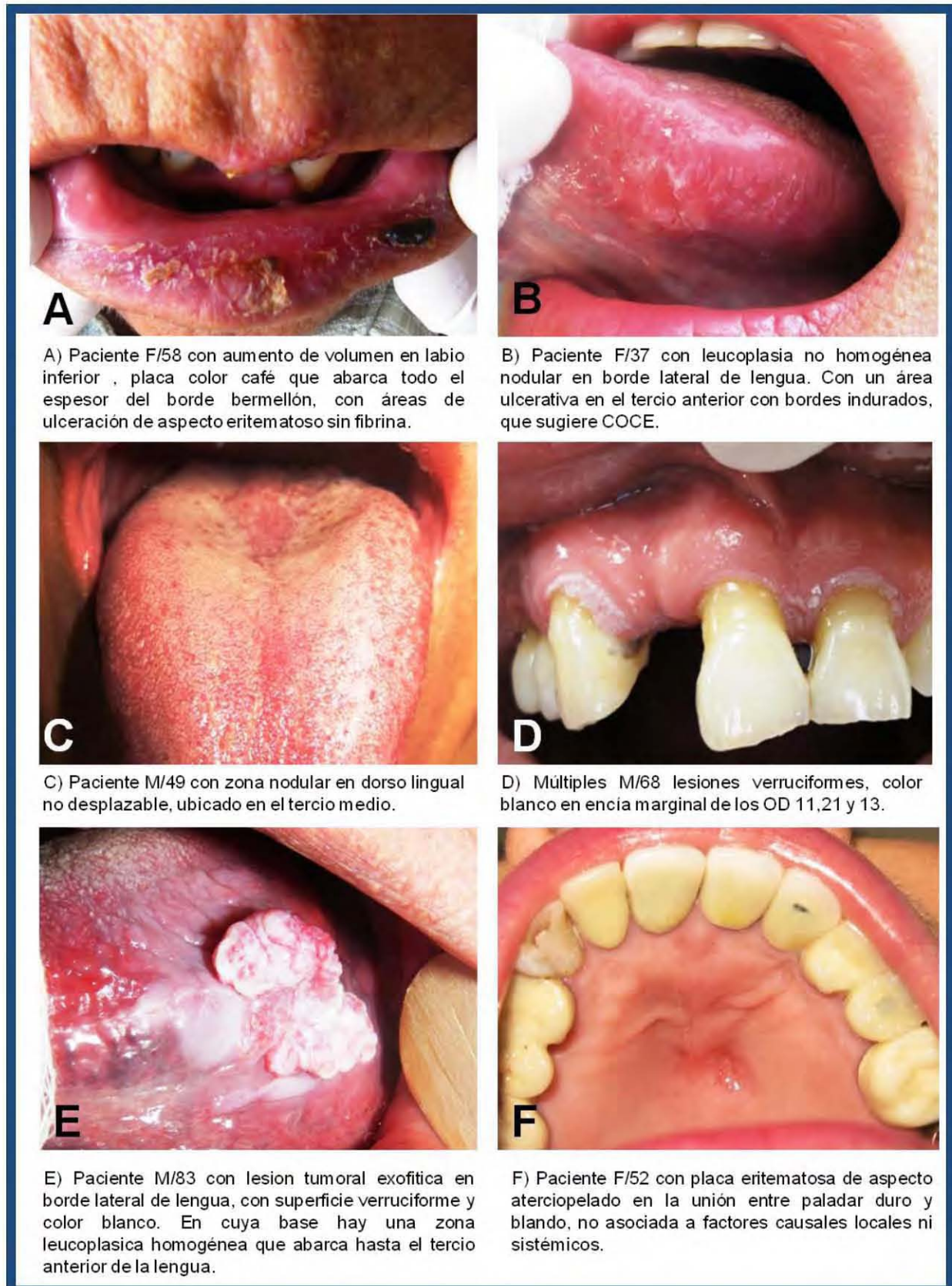
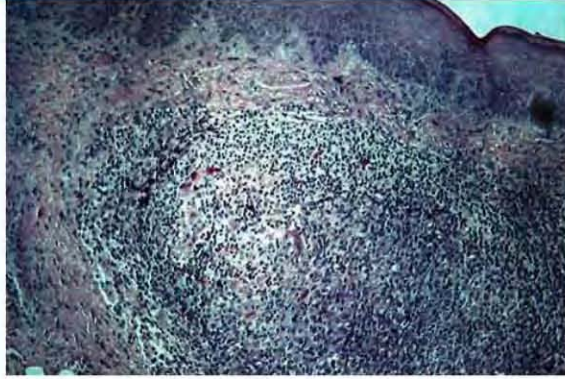
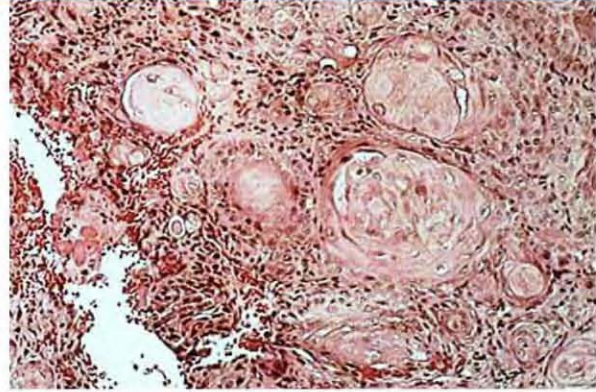


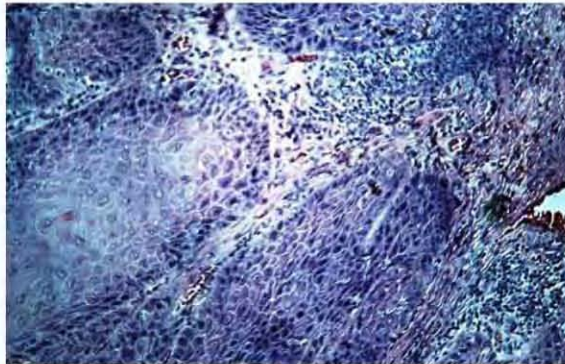
Figura 4. Ejemplos de lesiones en mucosa oral de pacientes con lesiones orales potencialmente malignas.



A) Fotomicrografía 20x. Queilitis prurigo actínica. Se observa epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado, el tejido conectivo tiene centros geminales dispuestos en la lamina propia subyacente ocasionando la disolución de las fibras de colágeno y atrofia epitelial en algunas zonas.



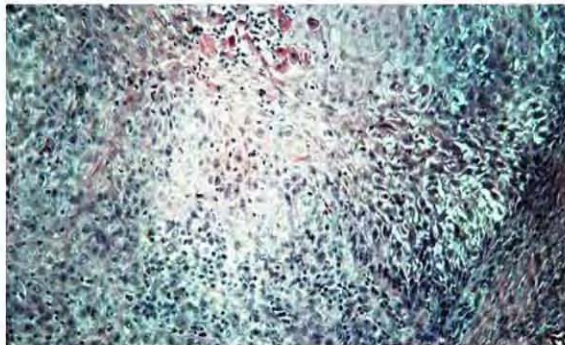
B) Fotomicrografía 20x. Carcinoma escamocelular, con células neoplásicas malignas conformando cúmulos y cordones invadiendo tejido conectivo, perlas de queratina y queratinización individual, pleomorfismo celular y nuclear, hiper cromatismo. El infiltrado inflamatorio es severo de predominio linfocitario.



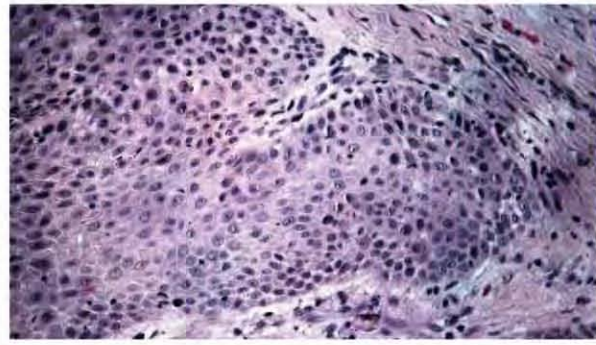
C) Fotomicrografía 40x. Carcinoma Verrucoso con zona de invasión de células epiteliales neoplásicas malignas en el tejido conectivo subyacente. Procesos epiteliales bulbosos y cambios displásicos que afectan todo el espesor del epitelio. Los bordes pujantes rodeados de un severo infiltrado inflamatorio de predominio linfocitario.



D) Fotomicrografía 10x. Leucoplasia Verrucosa. En los cortes histológicos examinados se observa epitelio escamoso estratificado queratinizado e hiperplásico, el tejido conectivo subyacente es fibroso denso, bien vascularizado y con zonas focales de infiltrado inflamatorio crónico moderado. Atipias celulares.



E) Fotomicrografía 40x. Carcinoma Verrucoso. Área de transición entre células epiteliales neoplásicas malignas en tejido conectivo subyacente, procesos epiteliales bulbosos de aspecto "pujante".



F) Fotomicrografía 40x. Displasia moderada. Proliferación de células epiteliales atípicas, procesos epiteliales bulbosos en gota, hiper cromatismo, pleomorfismo celular y nuclear, pérdida de la estratificación y polaridad celular en 2/3 del epitelio.

Figura 5. Ejemplo de resultados histológicos en casos de lesiones orales potencialmente malignas.

2) Análisis bivariado.

*Distribución de lesiones orales potencialmente malignas en relación al sexo.*

Cuadro 8. Lesiones orales potencialmente malignas y sexo en pacientes de la CPMB, 2009-2010.

Lesión oral potencialmente maligna	Sexo		
	Mujer	Hombre	Total
No	179 (92.3%)	78 (82.1%)	257 (88.9%)
Si	15 ( 7.7%)	17 (17.9%)	32 (11.1%)
<b>Total</b>	194 (100%)	95 (100%)	289 (100%)

**Chi cuadrada=6.68, p=0.010**

En relación con la asociación entre lesiones orales potencialmente malignas y sexo, se observó que 17.9% de los hombres tuvieron estas lesiones, mientras que entre las mujeres 7.7% las presentaron, estas diferencias por sexo fueron estadísticamente significativas. Así mismo, el riesgo de tener LOPM fue 2.6 veces mayor entre hombres que entre mujeres (RM=2.60, IC<sub>95%</sub> 1.2 – 5.5) (Ver cuadro 8).

*Distribución de lesiones orales potencialmente malignas en relación con la edad.*

Cuadro 9. Promedio de edad según la presencia de LOPM en pacientes de la CPMB 2009-2010.

Lesión oral potencialmente maligna	Media edad	D. Estándar	Total sujetos
Si	54.59 años	14.45	32
No	50.11 años	17.46	257

–  
Total sujetos: 289 (x=50.61, DE ± 17.19)

**Prueba t= -1.4, p=0.16**

Se comparó la media de edad entre pacientes con y sin lesiones orales potencialmente malignas, se encontró que entre las personas con LOPM el promedio de edad fue 54.5±14.4 años y entre las personas sin LOPM fue 50.1±17.5 años, sin embargo estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (t=-1.4, p=0.16) (Ver cuadro 9).

*Lesiones orales potencialmente malignas y su relación con motivo de consulta en pacientes de la CPMB.*

Se encontró que el 31% de los pacientes con cambio de coloración en mucosa oral tuvieron lesiones orales potencialmente malignas, mientras que entre los pacientes que acudieron por revisión bucal el 7.1% las presentaron, esta asociación fue significativa ( $p=0.01$ ).

De tal forma que se calculó el riesgo entre los pacientes que presentaron estas lesiones y su motivo de consulta en sus diferentes categorías, obteniendo:

Para el cálculo de las RM, el riesgo de presentar una lesión oral potencialmente maligna es 5.9 veces mayor entre pacientes que acudieron a solicitar examen clínico bucal debido a cambios de coloración en la mucosa oral ( $RM=5.9$ ;  $IC_{95\%}$  1.84-18.22) que entre aquellos que acudieron por motivo de una revisión bucal de prevención.

Los demás motivos de consulta no resultaron estar asociados con un mayor riesgo de presentar estas lesiones bucales.

*Distribución de lesiones orales potencialmente malignas y presencia de hábito tabáquico.*

Cuadro 10. Lesión oral potencialmente maligna y hábito tabáquico en pacientes de la CPMB, 2009-2010.

Lesión oral potencialmente maligna	Hábito tabáquico		
	No	Si	Total
No	144 (94.1%)	113 (83.1%)	257 (88.9%)
Si	9 (5.9%)	23 (16.9%)	32 (11.1%)
Total	153 (100%)	136 (100%)	289 (100%)

**Chi cuadrada= 8.89,  $p= 0.003$**

La distribución entre LOPM y hábito tabáquico, mostró que 16.9% de los fumadores tuvieron estas lesiones, mientras que entre los no fumadores el 5.9% las presentaron, esta diferencia fue estadísticamente significativa (Ver cuadro 10). Así mismo, el riesgo de tener LOPM fue 3.2 veces mayor entre fumadores que entre no fumadores ( $RM= 3.2$ ;  $IC_{95\%}$  1.4-7.3).

*Distribución de lesiones orales potencialmente malignas y unidades de cigarro consumidas.*

Cuadro 11. LOPM y unidades de cigarro en pacientes de la CPMB, 2009-2010.

LOPM	Unidades de cigarro consumidas			Total
	< 25	≥ 25	No fuman	
No	85 (86.7%)	28 (73.7%)	144 (94.1%)	257 (88.9%)
Si	13 (13.3%)	10 (26.3%)	9 ( 5.9%)	32 (11.1%)
<b>Total</b>	<b>98 (100%)</b>	<b>38 (100%)</b>	<b>153 (100%)</b>	<b>289 (100%)</b>

**Chi cuadrada=13.63, p= 0.001**

**\* Categoría de referencia: No fuma**

Se encontró que los pacientes fumadores de más de 25 unidades de cigarro (26.3%) presentaron lesiones orales potencialmente malignas, mientras que los pacientes fumadores de menos de 25 unidades de cigarro (13.3%) tuvieron estas lesiones, diferencia que fue estadísticamente significativa (Ver cuadro 11).

Cuadro 12. Razón de momios entre LOPM y unidades de cigarro, pacientes de la CPMB 2009-2010.

VARIABLE DEPENDIENTE

VARIABLE INDEPENDIENTE	Con LOPM	Sin LOPM	Total
Fuma < 25	13	85	98
No fuma	9	144	153
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>229</b>	<b>251</b>

**p= 0.04**

**RM= 2.45 (0.92 – 6.76)**

Cuadro 13. Razón de momios entre LOPM y unidades de cigarro, pacientes de la CPMB 2009-2010.

VARIABLE DEPENDIENTE

VARIABLE INDEPENDIENTE	Con LOPM	Sin LOPM	Total
Fuma ≥ 25	10	28	38
No fuma	9	144	153
<b>Total</b>	<b>19</b>	<b>172</b>	<b>191</b>

**p= 0.0007**

**RM= 5.71 (1.93 – 17.11)**

Así, en los cuadros 12 y 13 podemos observar que el riesgo en pacientes fumadores de más de 25 unidades de cigarro para presentar LOPM fue 5.7 veces mayor que entre los pacientes no fumadores (RM= 5.7; IC<sub>95%</sub> 1.93-17.11).

*Distribución de lesiones orales potencialmente malignas y hábito enólico.*

Cuadro 14. Lesiones orales potencialmente malignas y hábito enólico en pacientes de CPMB, 2009-2010.

Lesión oral potencialmente maligna	Hábito enólico		Total
	No	Si	
No	167 (89.8%)	90 (87.4%)	257 (88.9%)
Si	19 (10.2%)	13 (12.6%)	32 (11.1%)
Total	186 (100%)	103 (100%)	289 (100%)

**Chi cuadrada: 0.39, p=0.53**

Con respecto a la asociación entre lesiones orales potencialmente malignas y hábito enólico, se observó que 12.6% de los bebedores tuvieron LOPM, mientras que entre los no bebedores el 10.2% presentaron estas lesiones, estas diferencias no fueron significativas (Ver cuadro 14).

*Distribución de lesiones orales potencialmente malignas y exposición solar.*

Cuadro 15. LOPM en labio y exposición solar, en pacientes de la CPMB 2009-2010.

Lesión oral potencialmente maligna	Exposición solar		Total
	No	Si	
No	211 (87.9%)	46 (93.9%)	257 (88.9%)
Si	29 (12.1%)	3 ( 6.1%)	32 (11.1%)
Total	240 (100%)	49 (100%)	289 (100%)

**Chi cuadrada= 1.46, p=0.22**

En relación con la asociación entre lesiones orales potencialmente malignas en labio y exposición solar encontramos que 6.1% de los 49 pacientes que tuvieron esta exposición presentaron estas lesiones en labio, mientras que entre los 240 que no tuvieron exposición solar el 12.1% tuvieron estas lesiones, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Ver cuadro 15).

*Distribución de lesiones orales potencialmente malignas y Antecedentes Familiares de cáncer.*

Cuadro 16. LOPM y Antecedentes Familiares de cáncer, en pacientes de la CPMB 2009-2010.

Lesión oral potencialmente maligna	Antecedentes familiares		
	No	Si	Total
No	61 (84.7%)	196 (90.3%)	257 (88.9%)
Si	11 (15.3%)	21 ( 9.7%)	32 (11.1%)
Total	72 (100%)	217 (100%)	289 (100%)

**Chi cuadrada: 1.72, p=0.18**

De acuerdo a estos datos, observamos que con respecto a la asociación entre lesiones orales potencialmente malignas y antecedentes familiares de cáncer, el 9.7% de los 217 pacientes que tuvieron antecedentes familiares de cáncer presentaron lesiones orales potencialmente malignas, mientras que entre los 72 que no tuvieron estos antecedentes el 15.3% presentó estas lesiones, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Ver cuadro 16).

Análisis en los pacientes con confirmación histológica de displasia epitelial/cáncer bucal

*Distribución del diagnóstico histológico de displasia epitelial/cáncer bucal y sexo.*

Cuadro 17. Displasia epitelial/cáncer bucal y sexo, en pacientes de la CPMB 2009-2010.

Displasia epitelial / Cáncer bucal	Sexo		Total
	Mujer	Hombre	
No	188 (96.9%)	87 (91.6%)	275 (95.2%)
Si	6 ( 3.1%)	8 ( 8.4%)	14 ( 4.8%)
Total	194 (100%)	95 (100%)	289 (100%)

**Chi cuadrada=3.92, p=0.04**

En relación con la asociación entre displasia epitelial/cáncer bucal y el sexo, se observó que 8.4% de los hombres tuvieron estos diagnósticos histológicos de malignidad, mientras que entre las mujeres 3.1% los tuvieron, estas diferencias por sexo fueron estadísticamente significativas (Ver cuadro 17). Al obtener la RM, tenemos que los pacientes hombres que presentaron displasia epitelial/cáncer bucal tenían 2.8 veces más riesgo que las mujeres pero los valores del intervalo de confianza están en el límite (0.97-8.5) por lo que esta afirmación no es sustentada.



*Distribución del diagnóstico histológico de displasia epitelial/cáncer bucal y edad.*

Cuadro 18. Promedio de edad según la presencia de DE/CB en pacientes de la CPMB 2009-2010.

Displasia epitelial / Cáncer bucal	Media edad	D. Estándar	Total sujetos
Si	54.50	12.46	14
No	50.41	17.39	275

Total sujetos: 289 ( $\bar{x}=50.61$ ,  $DE\pm 17.19$ )  
**Prueba t= 0.86 , p=0.38**

Se comparó la media de edad entre los pacientes con y sin displasia epitelial/cáncer bucal, encontrando que entre las personas con este diagnóstico histológico el promedio de edad fue  $54.5\pm 12.46$  años y entre las personas sin estos diagnósticos fue  $50.4\pm 17.39$  años, sin embargo estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $t=0.86$ ,  $p=0.38$ ) (Ver cuadro 18).

*Diagnóstico de DE/CB y su relación con motivo de consulta en pacientes de la CPMB, 2009-2010.*

De la asociación entre displasia epitelial/cáncer bucal y motivo de consulta cabe señalar que la categoría de referencia fue revisión bucal, encontrando que entre los pacientes acudieron por aumento de volumen clínico y presentaron estos diagnósticos histológicos fue el 9.1% de la muestra, contra un 0.7% de los pacientes con estos diagnósticos pero que acudieron a consulta por revisión bucal, esta diferencia fue significativa ( $p=0.009$ ).

De igual forma los pacientes que presentaron displasia epitelial/cáncer bucal acudiendo a consulta por motivo de cambio de coloración en mucosa oral fueron el 13.8% de la muestra, contra un 0.7% de los pacientes con estos diagnósticos histológicos pero que acudieron por motivo de revisión bucal, esta diferencia fue significativa ( $p= 0.003$ ).

Así, se calcularon las RM obteniendo para cada motivo de consulta los siguientes resultados:

- 1) El riesgo de presentar displasia epitelial/cáncer bucal fue 14 veces mayor entre pacientes que acudieron a solicitar examen clínico bucal por aumento de volumen en la mucosa oral ( $RM=14$ ;  $IC_{95\%}$  1.49-666.71) que entre aquellos que acudieron por motivo de una revisión bucal.

2) El riesgo de presentar displasia epitelial/cáncer bucal fue 22.4 veces mayor entre pacientes que acudieron a solicitar examen clínico bucal por cambio de coloración en mucosa oral (RM=22.4; IC<sub>95%</sub> 2.05-1110.51) que entre aquellos que acudieron por motivo de una revisión bucal.

Los demás motivos de consulta no resultaron estar asociados con un mayor riesgo de presentar displasia epitelial/cáncer bucal.

*Distribución del diagnóstico histológico de displasia epitelial/cáncer bucal y hábito tabáquico.*

Cuadro 19. Displasia epitelial/cáncer bucal y hábito tabáquico, en pacientes de la CPMB 2009-2010.

Displasia epitelial / cáncer bucal	Hábito tabáquico		Total
	No	Si	
No	149 (97.4%)	126 (92.6%)	275 (95.2%)
Si	4 ( 2.6%)	10 ( 7.4%)	14 ( 4.8%)
Total	153 (100%)	136 (100%)	289 (100%)

**Chi cuadrada= 3.50, p= 0.06**

Se encontró que en relación con la asociación de displasia epitelial/cáncer bucal y hábito tabáquico, el 7.4% de los fumadores tuvieron estos diagnósticos histológicos, mientras que entre los no fumadores el 2.6% los presentaron, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Ver cuadro 19).

*Distribución de la displasia epitelial/cáncer bucal e unidades de cigarro.*

Cuadro 20. Displasia epitelial/cáncer bucal e unidades de cigarro, pacientes de la CPMB 2009-2010.

DE/CB	Unidades de cigarro consumidas		No fuman	Total
	< 25	≥ 25		
No	92 (93.9%)	34 (89.5%)	149 (97.4%)	275 (95.2%)
Si	6 ( 6.1%)	4 (10.5%)	4 ( 2.6%)	14 ( 4.8%)
Total	98 (100%)	38 (100%)	153 (100%)	289 (100%)

**Chi cuadrada=4.65, p= 0.09 \* Categoría de referencia: No fuma**

Se obtuvo que los pacientes que fumaban más de 25 unidades de cigarro 10.5% tuvieron displasia epitelial/cáncer bucal, mientras que los que fumaban menos de esta cantidad 6.1% presentaron estos diagnósticos histológicos, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (Ver cuadro 20).

*Distribución de la displasia epitelial/cáncer bucal y hábito enólico.*

Cuadro 21. Displasia epitelial/cáncer bucal y hábito enólico, en pacientes de la CPMB 2009-2010.

Displasia epitelial / Cáncer bucal	Hábito enólico		Total
	No	Si	
No	180 (96.8%)	95 (92.2%)	275 (95.2%)
Si	6 ( 3.2%)	8 ( 7.8%)	14 ( 4.8%)
Total	186 (100%)	103 (100%)	289 (100%)

**Chi cuadrada: 2.96, p=0.08**

De la asociación entre displasia epitelial/cáncer bucal y hábito enólico, se observó que 7.8% de los bebedores tuvieron DE/CB, mientras que entre no bebedores el 3.2% presentaron estas lesiones, las diferencias no fueron significativas (Ver cuadro 21).

*Distribución de la displasia epitelial/cáncer bucal y exposición solar.*

Cuadro 22. Displasia epitelial/cáncer bucal en labio y exposición solar, pacientes de la CPMB 2009-2010.

Displasia epitelial / Cáncer bucal	Exposición solar		Total
	No	Si	
No	229 (95.4%)	46 (93.9%)	275 (95.2%)
Si	11 ( 4.6%)	3 ( 6.1%)	14 ( 4.8%)
Total	240 (100%)	49 (100%)	289 (100%)

**Chi cuadrada= 0.20, p=0.64**

En lo que respecta a la asociación entre diagnóstico histológico de displasia epitelial/cáncer bucal en labio y exposición solar encontramos que 6.1% de los 49 pacientes que tuvieron esta exposición presentaron DE/CB, mientras que entre los 240 pacientes que no se expusieron al sol el 4.6% presentó estas lesiones, dicha diferencia no fue estadísticamente significativa. (Ver cuadro 22).

*Distribución de la displasia epitelial/cáncer bucal y Antecedentes Familiares de cáncer.*

Cuadro 23. DE/CB y Antecedentes familiares de cáncer, en pacientes de la CPMB 2009-2010.

Displasia epitelial / Cáncer bucal	Antecedentes familiares		Total
	No	Si	
No	66 (91.7%)	209 (96.3%)	275 (95.2%)
Si	6 ( 8.3%)	8 ( 3.7%)	14 ( 4.8%)
Total	72 (100%)	217 (100%)	289 (100%)

**Chi cuadrada: 2.53, p=0.11**

De acuerdo a estos datos, observamos que con respecto a la asociación entre displasia epitelial/cáncer bucal y antecedentes familiares de cáncer, el 3.7% de 217 pacientes que presentaron estos antecedentes familiares de cáncer tuvieron DE/CB, mientras que entre los 72 pacientes que no tuvieron estos antecedentes el 8.3% de ellos presento estos diagnósticos histológicos, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Ver cuadro 23).

### REGRESIÓN LOGÍSTICA

Las variables que resultaron significativamente asociadas con la presencia LOPM y con el diagnóstico histológico de DE/CB además de las variables de hábito enólico, exposición solar y antecedentes familiares de cáncer que aunque no se encontraron estadísticamente asociadas eran de interés para el estudio fueron introducidas en los dos modelos de regresión logística binaria.

En el primer modelo, la variable dependiente fue la presencia de LOPM y las variables independientes fueron hábito tabáquico, motivo de consulta, hábito enólico, exposición solar, antecedentes familiares de cáncer, así como la interacción de hábito tabáquico y enólico controlando por edad y sexo.

La variable unidades de cigarro se eliminó del modelo por tener colinealidad con la variable hábito tabáquico.

Se analizaron 289 casos. Las pruebas asociadas con la prueba de regresión logística mostraron que el R cuadrado de Nagelkerke explica 0.162 de la proporción de la varianza explicada por el modelo de regresión logística. Asimismo, la prueba de bondad y ajuste de Hosmer y Lemeshow mostró que el modelo ajusta adecuadamente (chi cuadrado= 5.73 p=0.572), indicando que no existen diferencias entre las frecuencias de los casos observados y las frecuencias de los casos pronosticados.

En el modelo final para las LOPM se identificó que:

Las personas que fuman tienen 3.03 (IC95% 1.3-7.1) veces mayor riesgo de presentar LOPM en relación con las personas que no fuman.

Las demás variables incluidas en el modelo no mostraron estar asociadas con mayor riesgo de presentar LOPM (Ver cuadro 24).

Cuadro 24. Modelo de regresión logística entre la presencia de LOPM y variables independientes.

VARIABLES	B	Wald	gl	Sig.	RM	95.0% I.C. para RM	
						Inferior	Superior
SEXO	.706	2.961	1	.085	2.027	.906	4.532
Motivo de consulta:		11.090	5	.050			
Aumento de volumen	.422	.125	1	.724	1.525	.147	15.813
Cambio de coloración en mucosa bucal	1.248	1.101	1	.294	3.483	.339	35.805
Dolor Bucal	-.111	.008	1	.927	.895	.084	9.578
Perdida de la función	-19.552	.000	1	.999	.000	.000	.
Nódulo en borde lateral de lengua	-.499	.186	1	.666	.607	.063	5.863
Hábito tabáquico	1.108	6.451	1	.011	3.028	1.288	7.119
Constante	-3.070	6.697	1	.010	.046		

Variable(s) ingresadas en el paso 1: sexo, motivo de consulta, edad, hábito tabáquico, hábito enólico, exposición solar, antecedentes familiares de cáncer, hábito enólico\*hábito tabáquico.

En el segundo modelo la variable dependiente fue la presencia de DE/CB conforme al resultado del diagnóstico histológico, donde las variables independientes fueron hábito tabáquico, motivo de consulta, hábito enólico, exposición solar, antecedentes familiares de cáncer y la interacción entre hábito tabáquico y enólico controlando por edad, sexo.

Para el segundo modelo se analizaron 289 casos. Las pruebas asociadas con la prueba de regresión logística mostraron que el R cuadrado de Nagelkerke explica 0.236 de la proporción de la varianza explicada por el modelo de regresión logística. Asimismo, la prueba de bondad y ajuste de Hosmer y Lemeshow mostró que el modelo ajusta (chi cuadrado= 1.76 p=0.881) adecuadamente, indicando que no existen diferencias entre las frecuencias de los casos observados y las frecuencias de los casos pronosticados.

En el modelo final para el riesgo de presentar DE/CB se identificó que:

Las personas que beben y fuman tienen 5.6 (IC95% 1.75-18.0) veces mayor riesgo de presentar un diagnóstico histológico de DE/CB en relación con las personas que no lo hacen.

Las demás variables incluidas en el modelo no mostraron estar asociadas con mayor riesgo de presentar DE/CB (Ver cuadro 25).

Cuadro 25. Modelo de regresión logística entre la presencia de DE/CB y variables independientes.

VARIABLES		B	Wald	gl	Sig.	RM	95.0% I.C. para RM)	
							Inferior	Superior
Step	Motivo de consulta:		8.052	5	.153			
( 6)	Aumento de volumen	.238	.037	1	.848	1.268	.112	14.418
	Cambio de coloración en mucosa bucal	.483	.147	1	.701	1.622	.137	19.147
	Dolor Bucal	-.469	.134	1	.714	.626	.051	7.668
	Perdida de la función	-19.034	.000	1	.999	.000	.000	.
	Nódulo en borde lateral de lengua	-2.599	2.974	1	.085	.074	.004	1.426
	Hábito tabáquico by hábito enólico	1.727	8.402	1	.004	5.623	1.749	18.077
	Constante	-3.021	6.147	1	.013	.049		

Variables: sexo, motivo de consulta, hábito tabáquico, hábito enólico, exposición solar, antecedentes familiares de cáncer, hábito tabáquico \* hábito enólico.

## DISCUSIÓN

Los resultados en nuestro estudio muestran un predominio de sexo femenino (67.1%) en pacientes revisados concordando con las tendencias reportadas, lo cual probablemente se asocia a que en México existe una mayor población femenina que acude con mayor frecuencia que los hombres a los servicios de salud<sup>78-79</sup>.

En relación con la edad, a pesar de que no hubo datos significativos, un hallazgo importante fue en relación con el promedio de edad de 50 años en pacientes con lesiones orales potencialmente malignas ó pacientes con resultado histológico de displasia epitelial/cáncer bucal, dato interesante ya que la literatura reporta que este tipo de lesiones son frecuentes a partir de los 65 años<sup>10-11,80-81</sup>. Una posible explicación sería que la exposición a tabaco y alcohol comienza en edades tempranas en nuestro país<sup>82</sup>, sin embargo en poblaciones latinoamericanas los datos son escasos<sup>83</sup> aunque un estudio realizado en Brasil informó de que la mayor frecuencia de estos casos fueron entre la 5ta década de la vida con el 26.9%, seguido de la sexta década con un 22.8%<sup>84</sup>.

Las lesiones orales potencialmente malignas se presentaron en mayor frecuencia en el sexo masculino, coincidiendo con lo previamente reportado<sup>57,58,60</sup>. Este aspecto ha sido ampliamente discutido, se conoce que los varones consumen tabaco y alcohol en mayor cantidad<sup>9,10,58,61,85</sup>. Sin embargo en las últimas décadas este perfil ha ido cambiando ya que las mujeres consumen con mayor frecuencia que antes estas sustancias<sup>8-11</sup>, aunque también es conocido que los hombres acuden menos a los servicios dentales y las lesiones bucales no son detectadas de forma temprana<sup>10,79</sup>.

La ocupación mostró un menor porcentaje de jubilados (6.9%), la población económicamente activa (43.2%) mostró interés en las revisiones bucales de prevención, por otra parte la ocupación más común fue ama de casa (35.6%) probablemente sugerente al predominio del sexo femenino, concordando con un estudio previo en población mexicana<sup>43</sup>.

En cuanto al grado de estudios, se encontró que el nivel licenciatura (32.5%) fue el más común, con 42.9% de pacientes que tenían menos de 9 años de estudio y 57.1% más de 9 años mostrando diferencias con otros reportes en centros de referencia en nuestro país<sup>15,16,43</sup>, en la muestra estudiada las mujeres que acudieron a revisiones bucales tenían niveles de estudios de más de 9 años, por lo que la población que acude a la Clínica de Patología y Medicina Bucal, de la DEPEI tiene un nivel mínimo de bachillerato en su mayoría (57.1%), sugiriendo medidas de prevención para CB usando información escrita previamente seleccionada. Por otra parte, datos importantes en referencia al motivo de consulta muestran que 48.8% de los pacientes acudieron por revisión bucal y el 18.7% a causa de dolor bucal, sugiriendo la utilidad del examen clínico<sup>8,60,86</sup> en detección precoz<sup>87</sup> como método preventivo<sup>71,88</sup> ya que reportes previos muestran que pacientes con carcinoma oral acuden cuando el dolor ya está asociado a estadios avanzados de la enfermedad e infiltración ganglionar hasta en un 60%<sup>89-91</sup>.

Así, se encontró que en referencia al motivo de consulta, los pacientes que acudieron a la clínica por presentar un aumento de volumen y/o cambios de dolor en la mucosa bucal presentaron una mayor frecuencia de displasia epitelial/cáncer bucal que los que no presentaron este motivo de consulta, lo cual coincide con lo reportado en la literatura<sup>8,27,30,58,60,80,92</sup>. Datos que implican la relevancia del examen clínico de tamizaje y la autoexploración<sup>70-71</sup> para identificación de lesiones orales potencialmente malignas menores de 2 cm<sup>60,70,80,93-94</sup>. Cuando las lesiones son detectadas en estadios tempranos la cirugía es el tratamiento inicial preferido para la mayoría de pacientes con tumores de cavidad oral<sup>95</sup>, con su coadyuvante la radiación o quimioterapia post-operatoria con el objeto de tener un mejor control local y regional de la neoplasia sin un déficit funcional importante, con un mayor tiempo de sobrevida y evitando deterioro de la calidad de vida<sup>89-92,96</sup>.

Por otra parte, en estadios avanzados se usan terapias combinadas<sup>97</sup> que dan lugar a futuras complicaciones que han generado la propuesta de nuevos regímenes de tratamiento, pero la frecuencia de metástasis es mayor con recidivas post-tratamientos<sup>98</sup> aunado a un peor pronóstico y disminuyendo el tiempo de sobrevida<sup>6-7,90-91,96</sup>. En este estudio 9 pacientes presentaron displasia epitelial, poniendo de manifiesto la importancia de desarrollar programas de tamizaje para la identificación precoz de lesiones orales potencialmente malignas que indudablemente repercuten en la prevención del desarrollo de carcinoma de células escamosas. Se ha reportado que el 30% de las displasia epiteliales desarrollarán carcinomas oral de células escamosas<sup>8,10,94</sup> por lo que debe considerarse el apoyo de medidas visuales e información sobre sitios anatómicos de riesgo<sup>99</sup>, ya que las lesiones orales potencialmente malignas tienen la ventaja de ser accesibles a valoración por el ojo humano<sup>71,87,94</sup> otro aspecto importante es la autoexploración<sup>87</sup> ya que si el paciente logra observar cambios podrá acudir en forma preventiva a revisión por un odontólogo y/o especialista<sup>8,87,92</sup>. Así como reforzar la capacitación del personal de salud de primer nivel en la valoración de estos casos<sup>8-9,93-94</sup>, ya que reducirá en prevenir y disminuir costos tanto para el paciente así como para el sistema de salud<sup>85,100</sup>. Un ejemplo del éxito en estos programas de detección temprana y prevención es Estados Unidos con la implementación de centros de Cáncer que incluyen específicamente un programa para cáncer bucal con resultados favorables<sup>101</sup>.

En referencia con los resultados del examen clínico encontramos que de 289 pacientes, 32 pacientes tuvieron lesiones orales potencialmente malignas para una frecuencia 11.07% en esta muestra, concordando con datos de centros de tamizaje en población latina<sup>84,89</sup>. Por otra parte, en referencia al estudio histopatológico de estos casos se obtuvo que el 4.8% (14 casos) resultaron con displasia epitelial/cáncer bucal, considerando que el estimado (OMS) es 3.2 casos por cada 100,000 personas<sup>1</sup> en este centro de patología bucal la frecuencia fue alta (aproximadamente 4 casos por cada 100 personas atendidas) tendencias que concuerdan con resultados del programa de tamizaje oportunista en Cuba, intencionados en detección temprana<sup>89</sup> y estudios previos en esta institución<sup>15</sup>; otro reporte refleja una frecuencia de 0.89% de leucoplasia bucal con 169 casos seleccionados entre un total de 18,971 reportes histológicos<sup>102</sup>. Los resultados de ambos estudios concuerdan en relación con datos como la media de



edad en la quinta década de la vida, mayor frecuencia en sexo masculino y también que el 52.2% de los diagnósticos de esta LOPM correspondieron a displasia epitelial /cáncer bucal<sup>15,102</sup>. Sin embargo estas frecuencias en muestras de población mexicana son superiores a las reportadas en la literatura<sup>1,10-11</sup>, una posible explicación es que los datos son de un centro especializado en este tipo de lesiones.

Al respecto de los diagnósticos histológicos, de los 32 casos de lesiones orales potencialmente malignas en nuestra muestra se encontró que el 43.7% tuvieron diagnósticos de cambios histológicos de malignidad, de estos 14 casos 9 (64.3%) fueron displasias leves o moderadas, 3 (21.4%) carcinomas de células escamosas y 2 (14.3%) carcinomas tipo verrucoso. Excluyendo la categoría de displasia leve y moderada, se encontró que no hubo casos de displasia severa, para una frecuencia de carcinoma oral de células escamosas de 5 casos (15.5%), que representa el 35.7% de los 14 casos con cambios histológicos de malignidad. lo cual concuerda con la literatura donde el carcinoma oral de células escamosas representa el 90% de las neoplasias malignas en cavidad oral<sup>9,30,31,80</sup>, en relación con el carcinoma verrucoso cabe mencionar que es una variante del carcinoma de células escamosas bien diferenciado con una prevalencia del 2%<sup>63,30,80</sup>, un estudio de más de 101 casos reportó que es más frecuente en cavidad oral (75%), seguido de la laringe con un 15-35% al analizar todos los casos en un centro de referencia, con poco riesgo a metástasis<sup>103</sup>.

El análisis de los antecedentes de exposición a factores carcinogénicos de la población estudiada, mostro que los pacientes varones con hábito tabáquico presentaron una frecuencia mayor de lesiones potencialmente malignas ( $p < 0.05$ ) que los sujetos sin antecedentes tabáquicos, se conoce que el 90% de los carcinomas orales de células escamosas son atribuidos al consumo de tabaco<sup>104-106</sup> y alcohol<sup>107</sup>, sin embargo las tendencias de consumo de estas drogas han disminuido por las medidas de prevención en salud aplicadas en la actualidad, hecho interesante que contrasta con el aumento del número de casos cáncer bucal probablemente asociado a una mejora en la detección de la enfermedad, pero también se ha discutido el aumento en la incidencia por la infección con Virus Papiloma Humano<sup>43,108-109</sup> en boca, específicamente los subtipos 16 y 18 que se asocian a cambios displásicos en el epitelio<sup>110</sup>; sin embargo en nuestro país se carece de esa información, ya que los reportes son en base a estimaciones basadas en tasas de mortalidad y los datos obtenidos son de centros de referencia de tercer nivel<sup>43</sup> no pudiendo confirmar esta hipótesis y a nivel mundial esta asociación es controversial<sup>1,9,11,111</sup>.

En México los perfiles de consumo han cambiado, se conoce que existe un incremento del número de fumadores desde 1998, siendo más frecuentes los hombres que fuman (66.4%) contra el 33.6% de las mujeres que tienen este hábito, siendo un incremento de este hábito del 4.6% en el sexo femenino desde 1998 al 2002 y en relación a edad de inicio del hábito se mostró que sucede a edades tempranas<sup>82,112-113</sup>; aunque se discute si el hábito de consumo de tabaco entre sexos esta en transición, pero no se tienen conclusiones definitivas<sup>114-115</sup>.

Se conoce que el tabaco genera carcinógenos llamados nitrosaminas<sup>37,39,61,116</sup> al momento de la combustión<sup>117</sup> del mismo, estos radicales libres resultan en alteraciones de las enzimas antioxidantes produciendo daño celular que está asociado a una dosis-respuesta, por lo que el riesgo incrementa proporcionalmente según las unidades de cigarro consumidas por día y duración en años del hábito<sup>30,43,104,118</sup>; esto se confirmó en el presente estudio ya que los pacientes que consumían más de 25 unidades de cigarro tuvieron una mayor frecuencia de lesiones orales potencialmente malignas<sup>43,119-121</sup>. De la misma forma los pacientes que tenían hábito tabáquico y enólico presentaron una mayor frecuencia de displasia epitelial/cáncer bucal que los pacientes sin estos hábitos enólicos/tabáquicos, concordando con reportes previos<sup>9-10,41,43,122-123</sup> donde se ha comprobado que el uso simultáneo de estas drogas incrementa la incidencia<sup>41,118,120</sup> de neoplasias malignas en vías aéreas superiores, específicamente en cáncer de cabeza y cuello<sup>9-10,41,124</sup>.

El alcohol no tuvo una significancia con las lesiones orales potencialmente malignas, ni con los casos de diagnóstico por displasia epitelial/cáncer bucal; esto puede explicarse porque la población encuestada expresó que no tenía el hábito, pero también se ha discutido mucho su papel como promotor<sup>41,104,125</sup> más que como agente causal, pero esto es controversial<sup>9-10,80,120,122-123</sup>. En nuestro país las diferencias con respecto al hábito enólico se dan en relación con el sexo, donde en los últimos años las mujeres han aumentado el consumo de bebidas alcohólicas<sup>125-127</sup> iniciando el hábito entre los 16-18 años en mujeres. Se ha comprobado el aumento de consumo de alcohol en la población femenina y en grupos de edad más jóvenes<sup>128</sup> donde el máximo consumo se da cinco años después del inicio del contacto con el alcohol, se notó un incremento en la ingesta esporádica no controlada en mujeres de más de 5 copas por ocasión.

En esta investigación no se encontró ninguna relación entre las lesiones orales potencialmente malignas y la exposición solar, ya que esta exposición es baja en esta región del país pero cabe señalar que los 3 casos presentes en este trabajo correspondieron a prurigo actínico (madre e hija); padecimiento de etiología no esclarecida que tenía relación directa con la sensibilidad a los rayos ultravioletas tipo A (UVA) y B (UVB) e incluso relacionada con la Erupción polimórfica menor<sup>129</sup>, por otra parte se identificó el antígeno leucocitario (HLA) en grupos étnicos que presentan predisposición<sup>130</sup> genética<sup>131-132</sup> con preferencia por el sexo femenino<sup>133</sup>. Sin embargo puede asociarse con queilitis por efectos de los rayos UV<sup>50,134-135</sup>, aunque otros autores confirman que puede presentarse solamente en boca sin involucrar piel, con características particulares para ser considerada una forma específica de queilitis, donde los pacientes jóvenes tienden a protegerse una vez enterados del diagnóstico<sup>136</sup>.

El presente estudio muestra limitaciones, principalmente en el diseño experimental. Por lo que nuestros resultados deberán ser confirmados o refutados utilizando un diseño más sólido ex profeso para identificar factores de riesgo y la asociación de éstos con lesiones orales potencialmente malignas. Otras limitaciones incluyen el número de pequeños casos, así como el hecho de que se realizó en una clínica de medicina y patología bucal.

## Conclusiones

- 1) La presencia de displasia epitelial severa y cáncer bucal es alta en lesiones orales potencialmente malignas en esta muestra de población mexicana, así mismo los perfiles de riesgo encontrados incluyen varones de 50 años que fuman más de 25 unidades de cigarrillos por día. Por lo que sugerimos el tamizaje en grupos de riesgo en pacientes que tienen interacción de consumo de tabaco y alcohol.
- 2) Se sugiere implementar estrategias para herramientas visuales que fomenten la autoexploración bucal por parte de la población, así como fomentar la capacitación del personal odontológico a fin de mejorar la detección a nivel primario de atención con un examen más exhaustivo en pacientes del perfil sugeridos.



## CONSENTIMIENTO INFORMADO

### PERFIL DEMOGRÁFICO Y EXPOSICIÓN A FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES QUE ACUDEN A LA CLÍNICA DE PATOLOGÍA Y MEDICINA BUCAL

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación clínica, siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto. Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

El cáncer bucal es considerado un problema de salud pública. Sin embargo, hoy en día se desconoce el perfil demográfico actual de sujetos de riesgo a pesar de que hay evidencias en la literatura científica de que ha habido cambios en estos perfiles en las últimas décadas. El objetivo es aportar datos (edad, género, hábitos de riesgo, entre otros) para contribuir a construir medidas profilácticas destinadas a la prevención, que en un futuro permitirá que otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido por ello agradeceremos su participación, y usted conocerá de manera clara si tiene o no una lesión sospechosa de malignidad.

El procedimiento a realizar es de riesgo mayor al mínimo:

- 1) Primero se realizará una encuesta sobre los factores de riesgo asociados a cáncer bucal.
- 2) El segundo paso será realizar un examen extraoral de la región de cabeza y cuello.  
(Interrogatorio, Inspección y Palpación)
- 3) El tercer paso es un examen intraoral metódico y cuidadoso.
- 4) La información obtenida será usada de manera anónima y confidencial.
- 5) En caso de resultar positivo a alguna lesión oral potencialmente maligna ó cáncer bucal se le atenderá según los lineamientos de atención en salud de la división de estudios de posgrado e investigación.

ACEPTO PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

Nombre del paciente:

---

Firma: \_\_\_\_\_

Alumno responsable: Ixchel A. Maya García

Tutor del proyecto Dr. Luis Alberto Gaitán Cepeda.

Fecha:

Datos socio demográficos RIESGO		REGISTRO NÚM:	FECHA:	RD-01	HOJA 1	ANEXO 2 FORMATO DE RECOLECCIÓN FACTORES DE	
Nombre del paciente:						No. Carnet:	
MOTIVO DE CONSULTA:				TIEMPO DE EVOLUCIÓN :			
Calle:			Delegación:		No. Interior:		No. Ext.
Colonia: C:P			TEL:		Sexo: M F		
Edad ( ) 1. Menor 15 años 2. De 15-20 años 3. De 21-30 años			Grado de estudio ( ) 1. Primaria 2. Secundaria 3. Preparatoria 4. Univ. 5. Posgrado				
4.- De 31 a 59 años 5.- Más de 60 años			Ocupación ( ) 1. Ama de casa 2. Empleado 3. Desempleado 4.- Jubilado 5.- Comercio 6.- Estudiante				
Factores de Riesgo PADECIMIENTO ACTUAL:							
1. ¿Usted fuma?  _____ SI  _____ NO  _____ DEJE DE HACERLO			2. ¿Qué tipo de producto fuma?  _____ CIGARRO _____ MARIGUANA  _____ PURO  _____ PIPA				
					C/ FILTRO		S/ FILTRO
3. ¿Con qué frecuencia fuma?  _____ Todos los días  _____ Algunas veces  _____ Nunca			4. En promedio, ¿Qué cantidad fuma? Consumo diario (Cigarrillos/día): _____ Paquetes/año = ( ) Una Cajetilla al día= 20 cigarrillos				
5. ¿A qué edad comenzó a fumar? _____ años ( ) 6. ¿A qué edad dejó de fumar? _____ años ( )							
7. ¿Aproximadamente cuantos años cree haber fumado? _____ Años fumados : edad que dejo de fumar – edad que comenzó a fumar = _____							
8. ¿Cuánto tiempo lleva sin fumar? Años _____							
9. ¿Usted bebe? _____ SI _____ NO _____ DEJE DE HACERLO			10. ¿Qué tipo de producto bebe?  ( ) Ron ( ) Brandy ( ) Tequila ( ) Mezcal ( ) Pulque  ( ) Cognac ( ) Whisky ( ) Vodka ( ) Cerveza ( ) Vino				
11. ¿Qué cantidad bebe?  _____ Consumo diario de copas  _____ UB/SEMANA  _____ UB/AÑO			Tipo de Unidad de bebida ( )  1 vaso vino (1) 1 copa ron (2) 1 lata/ botella med- cerveza (3) 1 copa tequila (4)  1 copa licor (5) 1 copa brandy (6) 1 vaso mezcal (7) 1 vaso de pulque (8)				
13. ¿A qué edad comenzó a beber?  _____ Años			12. ¿Con que frecuencia bebe? ( )  1. Cada semana 2. Todos los días 3.- Ocasional				
15. ¿A qué edad dejó de beber?  _____ Años			16. ¿Cuánto tiempo lleva sin beber? Días _____ MESES _____ AÑOS _____  Duración del hábito:				
16. ¿Por razones de trabajo, usted permanece bajo el sol?  Siempre  Casi siempre  Algunas veces  Nunca			17. ¿Utiliza protección para cubrirse o protegerse del sol?  Si No  18.- ¿Ha tenido lesiones en piel por exposición solar?  Si No				
19. ¿Ha perdido peso en los últimos tres meses sin razón aparente?  SI ( ) NO ( )				20. ¿En caso de haber perdido peso, ¿A qué se lo atribuye?			
21. ¿Cuántos kilos ha perdido? _____ Kilos							
22. Ha tenido familiares con cáncer de:  ( ) Mama ( ) Próstata ( ) Cérvix ( ) Linfoma ( ) Riñón ( ) Pulmón ( ) Testículo ( ) Colon ( ) Estómago ( ) Ovario ( ) Leucemia ( ) Otros  Coloque el número en la celda: 1. Mama 2. Papá 3. Abuelo paterno 4. Abuela paterna 5. Abuelo Materno 6. Abuela materna 7. Tio paterno  8. Tía paterna 9. Tio materno 10. Tía materna 11. Hijo 12. Hija 13. Nieto 14. Nieta 15. Primo 16. Prima							

### ANEXO 3.

Método descrito por un grupo de trabajo del BC Oral Prevention Program que está conformado por clínicos y científicos de la BC Cáncer Agency, como un intento de proveer una guía clínica acerca del apropiado uso de técnicas de detección de CB en la práctica. La guía se describe como sigue:

- HISTORIA DEL PACIENTE: anamnesis completa.
- EXAMINACIÓN VISUAL:

Examen extraoral: comprende primero la inspección de asimetría en la región de cabeza y cuello, sensibilidad o hinchazón. Posteriormente se aplica la palpación de la región submandibular, zona supraclavicular y cuello para hallar ganglios linfáticos positivos, poniendo especial atención al tamaño, número, hinchazón y movilidad. Tercero inspeccionar y palpar los labios y tejidos periorales en búsqueda de anomalías.

Examen intraoral: en primer lugar se inspeccionan sistemáticamente todos los tejidos bucales, posteriormente se lleva a cabo la palpación de los mismos poniendo particular atención en los sitios de mayor riesgo para desarrollo de CB, incluyendo zonas laterales y ventrales de la lengua, piso de boca, y complejo del paladar duro. El examen intraoral se hará en el orden siguiente: piel peribucal, mucosa yugal, mucosa labial, encía, paladar, pilares de la faringe, dorso de lengua, bordes laterales y cara ventral de lengua, piso de boca. En la inspección de lesiones se evalúan las características específicas de cada lesión bucal con atención particular en tamaño, color, textura y superficies bucales. Siendo más finos en el examen clínico cuando se perciban lesiones predominantemente blancas, rojas ó rojas con blanco, lesiones ulceradas o induradas. Se deberá hacer registro fotográfico y en formato.

- APOYOS VISUALES OPCIONALES: incluye herramientas visuales de apoyo que pueden realzar el contraste entre la lesión clínica bucal y el tejido oral normal adyacente. Actualmente las técnicas usadas por el BC Oral Cáncer Prevention Program usado en las clínicas incluyen la marcación con azul de toluidina y visualización directa por fluorescencia. Los cambios en la mucosa bucal se marcan positivamente con la aplicación de azul de toluidina o muestran pérdida de fluorescencia en lesiones orales potencialmente malignas ó condiciones malignas pero no son restringidas para únicamente estos cambios. Sin embargo estas técnicas no son diagnósticas, estas pueden realzar lesiones características, identificar sitios de lesiones satélites y ayudar en la selección del sitio de la biopsia. Un buen juicio clínico está indicado en todas circunstancias. Investigaciones conducidas en la BC Cáncer Agency ha mostrado que la biopsia hecha en lesiones premalignas que marcaron positivas son seis veces más probables de volverse CB que las que no.

- Diagnóstico histológico: si una lesión oral potencialmente maligna es detectada, ó si existe sospecha de malignidad en tejido bucal con permanencia por más de tres semanas siguiendo el protocolo que puede contemplar la eliminación de irritantes locales identificados como trauma, infección o inflamación, la toma de biopsia es requerida. Es recomendado referirlo a los programas afiliados a la prevención temprana de CB o en la comunidad con un facultativo experto en estas lesiones de mucosa bucal. El estándar de oro es la muestra de tejidos obtenidos por biopsia para diagnosticar LOPM ó CB. Una cuidadosa selección, análisis e intérprete de biopsia es crítico en la interpretación y diagnóstico preciso. Si en la biopsia tomada una displasia es identificada, el riesgo deberá ser evaluado, el paciente deberá ser vigilado con seguimiento.

## BIBLIOGRAFIA

1. B.W Stewart, P Kleihues. World Cancer Report 2003 [monografía en internet]. International Agency for Research on Cancer 2003. [Consultado Agosto 2009]. Disponible en: [www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/En\\_cachéDeshacer](http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/En_cachéDeshacer).
2. Seffrin JR, Hill D, Burkart W, Magrath I, Badwe RA, Ngoma T, et al. It is time to include cancer and other noncommunicable diseases in the millennium development goals. *CA Cancer J Clin* 2009;59:282-4.
3. Contribución de la OMS al logro de los objetivos de desarrollo de la Declaración del Milenio de las Naciones Unidas. [monografía de internet]. OMS 2003. [consultado en Diciembre 2009]. Disponible en: [http://www.apps.who.int/gb/archive/pdf\\_files/WHA56/sa5611.pdf](http://www.apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA56/sa5611.pdf)
4. Programa de Acción Específico 2007-2012, Salud Bucal [monografía de internet]. México, Secretaría de Salud. Subsecretaría de prevención y promoción de la Salud. [consultado Agosto 2009]. Disponible en: <http://www.cenave.gob.mx/progaccion/saludbucal.pdf>.
5. Costa Ade L, Araújo Júnior RF, Ramos CC. Correlation between TNM classification and malignancy histological feature of oral squamous cell carcinoma. *Braz J Otorhinolaryngol* 2005;71:181-7.
6. de Araújo RF Jr, Barboza CA, Clebis NK, de Moura SA, Lopes Costa Ade L. Prognostic significance of the anatomical location and TNM Clinical classification in oral squamous cell carcinoma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13:E344-7.
7. Shim SJ, Cha J, Koom WS, Kim GE, Lee CG, Choi EC, et al. Clinical outcomes for T1-2N0-1 oral tongue cancer patients underwent surgery with and without postoperative radiotherapy. *Radiat Oncol* 2010;5:43.
8. van der Waal I, de Bree R, Brakenhoff R, Coebergh JW. Early diagnosis in primary oral cancer: is it possible?. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011;16:e300-5.
9. Petersen PE. Oral cancer prevention and control-the approach of the World Health Organization. *Oral Oncol* 2009;45:454-60.
10. Franceschi S, Bidoli E, Herrero R, Muñoz N. Comparison of cancers of the oral cavity and pharynx worldwide: etiological clues. *Oral Oncol* 2000;36:106-15.



11. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer;2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.
12. Hoffman HT, Karnell LH, Funk GF, Robinson RA, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cancer of the head and neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1988;124:951-62.
13. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL. Global Burden of Disease and Risk Factors. Washington (DC): World Bank; 2006. Chapter1.
14. WHO/ The Crete-Declaration on Oral Cancer Prevention 2005. [sitio de internet] OMS 2005. Disponible en: [http://www.who.int/oral\\_health/events/crete\\_declaration\\_05/en/](http://www.who.int/oral_health/events/crete_declaration_05/en/).
15. Gaitán-Cepeda LA, Peniche-Becerra AG, Quezada-Rivera D. Trends in frequency and prevalence of oral cancer and oral squamous cell carcinoma in Mexicans. A 20 years retrospective study. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2011;16:1-5.
16. Anaya-Saavedra G, Ramírez-Amador V, Irigoyen-Camacho ME, Zimbrón-Romero A, Zepeda-Zepeda MA. Oral and pharyngeal cancer mortality rates in Mexico, 1979-2003. J Oral Pathol Med 2008;37:11-7.
17. Sánchez-García S, Juárez-Cedillo T, Espinel-Bermúdez MC, Mould-Quevedo J, Gómez-Dantés H, de la Fuente-Hernández J, et al. Hospital discharges for oral cancer in the Mexican Institute of Social Security, 1991-2000. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2008; 46:101-8.
18. CENAVECE/Boletín informativo SIVEPAB. No. 1, Año 2009 [sitio de internet] México, Secretaria de Salud 2009. [consultado octubre 2009]. Disponible en: [http://www.dgepi.salud.gob.mx/bolsivepab/2009/web\\_MAR\\_2009.pdf](http://www.dgepi.salud.gob.mx/bolsivepab/2009/web_MAR_2009.pdf).
19. Bouquot JE. Common oral lesions found during a mass screening examination. J Am Dent Assoc 1986;112:50-7.
20. Frías MM, Zeichner GI, Súchil BL, Ochoa CF. Epidemiología descriptiva del cáncer de cavidad bucal en el Instituto Nacional de Cancerología (1985-1992). Rev Inst Nal Cancerol Mex 1997;43:80-5.
21. Rizo et al. Registro Hospitalario de cáncer: Compendio de cáncer 2000-2004. Cancerología 2 (2007);203-287.

22. Barros SP, Offenbacher S. Epigenetics: connecting environment and genotype to phenotype and disease. *J Dent Res* 2009;88:400-8.
23. Tanaka T, Tanaka M, Tanaka T. Oral carcinogenesis and oral cancer chemoprevention: a review. *Patholog Res Int* 2011;2011:431246.
24. Ames BN, Gold LS. The causes and prevention of cancer: gaining perspective. *Environ Health Perspect* 1997;105 suppl 4:865-73.
25. Dixon K, Kopras E. Genetic alterations and DNA repair in human carcinogenesis. *Semin Cancer Biol* 2004;14:441-8.
26. Loeb KR, Loeb LA. Significance of multiple mutations in cancer. *Carcinogenesis* 2000;21:379-85.
27. Lodi G, Porter S. Management of potentially malignant disorders: evidence and critique. *J Oral Pathol Med* 2008;37:63-9.
28. Tanivama Y, Takeuchi S, Kuroda Y. Genetic polymorphisms and oral cancer. *J UOEH* 2010;32:221-36.
29. Declaración de principios de la FDI sobre cáncer oral-fdiworldental.org. [monografía de internet]. Fdiworldental 1998. [consultado enero 2010]. Versión original aprobada por la Asamblea General: octubre de 1988, Barcelona España. Versión revisada aprobada por la Asamblea General [26 de Septiembre del 2008] Estocolmo, Suecia. Disponible en: [www.fdiworldental.org/c/document\\_library/get\\_file?uuid](http://www.fdiworldental.org/c/document_library/get_file?uuid).
30. Massano J, Regateiro FS, Januário G, Ferreira A. Oral squamous cell carcinoma: review of prognostic and predictive factors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102:67-76.
31. Scully C, Bagan J. Oral squamous cell carcinoma: overview of current understanding of aetiopathogenesis and clinical implications. *Oral Dis* 2009;15:388-99.
32. Brennan M, Migliorati CA, Lockhart PB, Wray D, Al-Hashimi I, Axéll T, Bruce AJ, et al. Management of oral epithelial dysplasia: a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103 Suppl:S19.e1-12.
33. Maserejian NN, Giovannucci E, Rosner B, Joshipura K. Prospective study of vitamins C,E and A and carotenoids and risk of oral premalignant lesions in men. *Int J Cancer* 2007;120:970-7.

34. Scully C. Oral precancer: preventive and medical approaches to management. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995;31B (1):16-26.
35. Pavia M, Pileggi C, Nobile CG, Angelillo IF. Association between fruit and vegetable consumption and oral cancer: a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1126-34.
36. 14. a. REUNIÓN INTERAMERICANA A NIVEL MINISTERIAL EN SALUD Y AGRICULTURA /Trevor A. H. La pobreza rural: salud y estilo de vida. [monografía en internet] Organización panamericana de la Salud 2005 [consultado octubre 2010]. Disponible en: [www.paho.org/spanish/ad/dpc/vp/rimsa14-26-s.pdf](http://www.paho.org/spanish/ad/dpc/vp/rimsa14-26-s.pdf).
37. Hoffmann D, Rivenson A, Hecht SS. The biological significance of tobacco-specific N-nitrosamines: smoking and adenocarcinoma of the lung. *Crit Rev Toxicol* 1996;26:199-211.
38. Shopland DR, Eyre HJ, Pechacek TF. Smoking-attributable cancer mortality in 1991: is lung cancer now the leading cause of death among smokers in the United States?. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:1142-8.
39. Brunnemann KD, Prokopczyk B, Djordjevic MV, Hoffmann D. Formation and analysis of tobacco-specific N-nitrosamines. *Crit Rev Toxicol* 1996;26:121-137.
40. Reichart PA, Nguyen XH. Betel quid chewing, oral cancer and other oral mucosal diseases in Vietnam: a review. *J Oral Pathol Med* 2008;37:511-4.
41. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsague X, Chen C, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the INHANCE Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18 (2):541-50.
42. Varela CP, Romero MA, Varela CA, Rodríguez GV. Riesgo de cáncer oral atribuible al consumo de alcohol y tabaco en la Zona de Salud de Burela (Lugo). *RCOE* 2007;12:177-181.
43. Anaya-Saavedra G, Ramírez-Amador V, Irigoyen Camacho ME, García Cuellar CM, Guido-Jiménez M, Méndez-Martínez R, et al. High Association of Human Papillomavirus Infection with Oral Cancer: a Case-Control Study. *Archives of Medical Research* 2008;39:189-197.
44. Yako-Suketomo H, Matsuda T. Comparison of time trends in lip, oral cavity and pharynx cancer mortality (1990-2006) between countries based on the WHO mortality database. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:1118-9.

45. Yako-Suketomo H, Marugame T. Comparison of time trends in lip cancer incidence (1973-97) in East Asia, Europe and USA, from Cancer incidence in Five Continents, Vols. IV-VIII. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38:456-7.
46. Boyle P, Zheng T, Macfarlane GJ, McGinn R, Maisonneuve P, LaVecchia C, et al. Recent advances in the etiology and epidemiology of head and neck cancer. *Curr Opin Oncol* 1990;2:539-45.
47. Little JB. Radiation carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2000;21:397-404.
48. Pathak MA. Sunscreens: progress and perspectives on photoprotection of human skin against UVB and UVA radiation. *J Dermatol*.1996;23:783-800.
49. Some naturally occurring and synthetic food components, furocoumarins and ultraviolet radiation. IARC Working Group. Lyon, 15-22 October 1985. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum* 1986;40:1-415.
50. Perea- Milla López E, Miñarro-Del Moral RM, Martínez-García C, Zanetti R, Rosso S, Serrano S, Aneiros JF, et al. Lifestyles, environmental and phenotypic factors associated with lip cancer: a case-control study in southern Spain. *Br J Cancer* 2003;88:1702-7.
51. Roberts LK, Smith DR, Seilstad KH, Jun BD. Photoimmunology: the mechanisms involved in immune modulation by UV radiation. *J Photochem Photobiol B* 1988;2:149-77.
52. Crosthwaite N, Teale D, Franklin C, Foster GA, Stringer BM. p53 protein expression in malignant, pre-malignant and non-malignant lesions of the lip. *J Clin Pathol* 1996;49:648-53.
53. Greenman C, Stephens P, Smith R, Dalgliesh GL, Hunter C, Bignell G, et al. Patterns of somatic mutation in human cancer genomes. *Nature* 2007; 446:153-8.
54. Knudson AG. Cancer genetics. *Am J Med Genet* 2002;111:96-102.
55. Frank TS. Hereditary cancer syndromes. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:85-90.
56. Knudson AG. Antioncogenes and human cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:10914-21.
57. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 2007;36:575-80.

58. Nappier SS, Speight P. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. *J Oral Pathol Med* 2008;37:1-10.
59. Ariyawardana A, Athukorala AD, Arulanandam A. Effect of betel chewing, tobacco smoking and alcohol consumption on oral submucous fibrosis: a case-control study in Sri Lanka. *J Oral Pathol Med* 2006;35:197-201.
60. Amagasa T, Yamashiro M, Uzawa N. Oral premalignant lesions: from a clinical perspective. *Int J Clin Oncol* 2011;16:5-14.
61. Axéll T, Pindborg JJ, Smith CJ, van der Waal I. Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions: conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden, May 18-21 1994. International Collaborative Group on Oral White Lesions. *J Oral Pathol Med* 1996;25:49-54.
62. Warnakulasuriya S, Reibel J, Bouquot J, Dabelsteen E. Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. *J Oral Pathol Med* 2008;37:127-33.
63. Barnes L, Eveson J.W., Reichart P., Sidransky D. (Eds): World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors. IARC Press: Lyon 2005.
64. Kujan O, Khattab A, Oliver RJ, Roberts SA, Thakker N, Sloan P. Why oral histopathology suffers inter-observer variability on grading oral epithelial dysplasia: an attempt to understand the sources of variation. *Oral Oncol* 2007;43:224-31.
65. Kujan O, Oliver RJ, Khattab A, Roberts SA, Thakker N, Sloan P. Evaluation of a new binary system of grading oral epithelial dysplasia for prediction of malignant transformation. *Oral Oncol* 2006;42:987-93.
66. Brunotto M, Zárate AM, Cismondi A, Fernández Mdel C, Noher de Halac RI. Valuation of exfoliative cytology as prediction factor in oral mucosa lesions. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;2 Suppl:E92-102.
67. Scheifele C, Schemidt-Westhausen AM, Dietrich T, Reichar PA. The sensitivity and specificity of the OralCDx technique: evaluation of 103 cases. *Oral Oncol* 2004;40:824-8.
68. Eslami et al. Comparasion and Evaluation of the Reliability of Oratest and Generic Toluidine Blue in the Detection of Oral Malignancy and Premalignancy. *Journal of Dentistry, Tehran University of Medical Sciences* 2005;2:101-8.

69. Bhalang K, Suesuwan A, Dhanuthai K, Sannikorn P, Luangiarnekorn L, Swasdison S. The application of acetic acid in the detection of oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;106:371-6.
70. Richards D. Oral cancer screening programmes. *Evid Based Dent* 2010;11:103.
71. Guideline for the early detection of oral Cancer in British Columbia 2008. *J Can Dent Assoc* 2008;74:245.
72. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
73. Lingen MW, Kalmar JR, Karrison T, Speight PM. Critical evaluation of diagnostic aids for the detection of oral cancer. *Oral Oncol* 2008;44:10-22.
74. Williams PM, Poh CF, Hovan AJ, Ng S, Rosin MP. Evaluation of a Suspicious Oral Mucosal Lesion. *J Can Dent Assoc* 2008;74:275-80.
75. Sepúlveda J. Origen, rumbo y destino de la transición en salud en México y América Latina. [monografía en internet]. The International Development Research Centre (IDRC). Canada, Ottawa: International Development Research Centre, Copyright 1995-2005. [consultado Diciembre 2010]. Disponible en: <http://www.idrc.ca/> .
76. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación. Ley General de Salud párrafo tercero del Artículo 4to [3 Febrero 1983]. Boletín Oficial del Estado 7 Febrero de 1984. Disponible en: [www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html](http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html).
77. Apéndice F. Declaración de Helsinki. [http://www.inb.unam.mx/bioética/documentos/declaración\\_helsinki.pdf](http://www.inb.unam.mx/bioética/documentos/declaración_helsinki.pdf)].
78. Agenda Estadística de los Estados Unidos Mexicanos. [monografía en internet]. México: INEGI, 2005 [consultado en diciembre 2009]. Disponible en: [www.inegi.org.mx/prod\\_serv/.../agenda/2005](http://www.inegi.org.mx/prod_serv/.../agenda/2005).
79. Encuesta Nacional de Salud México [monografía en internet]. México: ENSA 2000 [consultado en diciembre del 2009]. Disponible en: [www.bdsocial.org/index.php?option=com\\_content&view](http://www.bdsocial.org/index.php?option=com_content&view).
80. Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin* 2002;52:195-215.

81. Navarro JG, Rullán PARA. Registro de cáncer de cabeza y cuello: estudio prospectivo de incidencia a dos años. *Oncología* 2004;27:21-7.
82. Kuri-Morales P, González-Roldán JF, Hoy MJ, Cortés-Ramírez M. Epidemiología del Tabaquismo en México. *Salud pública Méx* 2006;48, 1 suppl:S91-S98.
83. Riera P, Martínez R. Morbilidad y mortalidad por cáncer oral y faríngeo en Chile. *Rev Med Chile* 2005;133:555-563.
84. Luciana S. Marocchio, Joelma Lima, Felipe F. Sperandio, Luciana Correa and Suzana O. M de Sousa. Oral squamous cell carcinoma: an analysis of 1,564 cases showing advances in early detection. *J Oral Sci* 2010;52:267-73.
85. Han S, Chen Y, Ge X, Zhang M, Wang J, Zhao Q. Epidemiology and cost analysis for patients with oral cancer in a university hospital in China. *BMC Public Health* 2010;10:196.
86. Seoane J, Varela-Centelles PI, González-Reforma N, Aguado A, Esparza G. Assessment of dental students' ability to recognise precancerous lesions and conditions. *Eur J Dent Educ* 1997;1:172-5.
87. Perform a death-defying act. The 90-second oral cancer examination. *J Am Dent Assoc* 2001;132:36s-40s.
88. Seoane J.M, González- Mosquera A, Velo-Noya J. Oral biopsy in the context of oral cancer and precancer. *Av Odontoestomatol [revista en la internet]* 2008 [consultado 15 Enero 2011]:24(1):89-96. Disponible en: [www.scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0213-12852008000100009&script=](http://www.scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0213-12852008000100009&script=)
89. Peña González A, Arredondo López M, Vila Martínez L. Comportamiento clínico y epidemiológico del cáncer de cavidad oral. *Rev Cubana Estomatol [serie en internet]* 2006; [consultado 15 Enero 2011];43(1):[aprox.3p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttextpid=](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttextpid=)
90. Murthy V, Agarwal JP, Laskar SG, Gupta T, Budrukkar A, Pai P. Analysis of prognostic factors in 1180 patients with oral cavity primary cancer treated with definitive or adjuvant radiotherapy. *J Cancer Res Ther* 2010;6:282-9.
91. Carvalho AL, Pintos J, Schlecht NF, Oliveira BV, Fava AS, Curado MP, et al. Predictive factors for diagnosis of advanced-stage squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:313-8.

92. Lozada-Nur F. A treatment for oral precancerous lesions: Why do we not yet have a treatment? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009;14:E159-62.
93. Richards D. Clinical recommendations for oral cancer screening. *Evid Based Dent* 2010;11:101-2.
94. Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Epidermoide de la Cavidad Oral, en Pacientes Mayores de 18 años, México: Secretaría de salud; 2009. Disponible en: [http:// www.cenetec.saud.gob.mx/interior/gpc.html](http://www.cenetec.saud.gob.mx/interior/gpc.html).
95. Genden EM, Ferlito A, Silver CE, Takes RP, Suárez C, Owen RP, et al. Contemporary management of cancer of the oral cavity. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;267:1001-17.
96. Pedruzzi PA, Kowalski LP, Nishimoto IN, Oliveira BV, Tironi F, Ramos GH. Analysis of prognostic factors in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with radiotherapy alone or in combination with systemic chemotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134:1196-204.
97. Caballero M, Grau JJ, Casellas S, Bernal-Sprekelsen M, Blanch JL. The role of chemotherapy in advanced oral cavity cancer. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2009;60:260-7.
98. Argiris A, Li Y, Forastiere A. Prognostic factors and long-term survivorship in patients with recurrent or metastatic carcinoma of the head and neck. *Cancer* 2004;101:2222-9.
99. Islam MN, Kornberg L, Veenker E, Cohen DM, Bhattacharyya I. Anatomic site based ploidy analysis of oral premalignant lesions. *Head Neck Pathol* 2010;4:10-4.
100. Chung EJ, Lee NJ, Baek SK, Know SY, Woo JS, Jung KY. Clinical efficacy of primary tumor volume measurements: comparison of different primary sites. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2009;2:78-84.
101. Office of Cancer Centers, National Cancer Institute [sitio de internet]. U.S.A: National Cancer Institute [actualizado el 1-02-2011; consultado el 10 Febrero 2011]. Disponible en: <http://cancercenters.cancer.gov>.
102. Maya-García IA. Prevalence of epithelial dysplasia/oral squamous cell carcinoma in oral leukoplakia. En: Gaitán Cepeda LA, Villanueva Sánchez FG, Cuevas Gonzales JC, ed. III Simposio de Avances en Cáncer Oral. Bilbao España. Memorias de Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal Noviembre 2010:27.
103. Walvekar RR, Chaukar DA, Deshpande MS, Pai PS, Chaturvedi P, et al. Verrucous carcinoma of the oral cavity: A clinical and pathological study of 101 cases. *Oral Oncol* 2009;45:47-51.



104. Lewin F, Norell SE, Johansson H, Gustavsson P, Wennerberg J, Björklund A, et al. Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck: a population-based-case-referent study in Sweden. *Cancer* 1998;82:1367-75.
105. Guggenheimer J, Verbin RS, Johnson JT, Horkowitz CA, Myers EN. Factors delaying the diagnosis of oral and oropharyngeal carcinomas. *Cancer* 1989;64:932-35.
106. Hollows P, McAndrew PG, Perini MG. Delays in the referral and treatment of oral squamous cell carcinoma. *Br Dent J* 2000;188:262-5.
107. Rodriguez T, Altieri A, Chatenoud L, Gallus S, Bosetti C, Negri E, et al. Risk factors for oral and pharyngeal cancer in young adults. *Oral Oncol* 2004;40:207-13.
108. McKaig RG, Baric RS, Olshan AF. Human Papillomavirus and head and neck cancer: epidemiology and molecular biology. *Head Neck* 1998;20:250-65.
109. Sturgis EM, Cinciripini PM. Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence: an emerging epidemic of human papillomavirus-associated cancers?. *Cancer* 2007;110:1429-35.
110. Ryerson AB, Peters ES, Coughlin SS, Chen VW, Gillison ML, Reichman ME, et al. Burden of potentially human papillomavirus-associated cancers of the oropharynx and oral cavity in the US. 1998-2003. *Cancer* 2008;113:2901-9.
111. WHO /Global data on incidence of Oral Cancer (maps) [sitio de internet]. OMS 2005. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/>
112. Valdés Salgado Raydel. Encuesta sobre Tabaquismo en Jóvenes, México 2003. *Salud pública Méx* [revista en internet] 2004 Ago [consultado 12 Mayo del 2011];46(4):366-7. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/scielo>.
113. Valdés-Salgado R, Hernández AM, Sepúlveda AJ. El consumo de tabaco en la Región Americana: elementos para un programa de acción. *Salud pública Méx* [revista en internet] 2002 [consultado 01 de Abril del 2011]. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/scielo>.
114. Prieto Prieto I, Prieto Fenech A, Bascones Martínez A. Oral cancer. *Med Clin (Barc)* 2006;127:258-64.

115. Achiong EF, Morales RJ, Dueñas HA, Acebo FF, Bermúdez GC, Garrote RI, et al. Prevalencia y riesgo atribuible al tabaquismo. *Rev Cubana Hig Epidemiol [revista en internet]* 2006 [consultado 28 Mayo del 2011];44(1). Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/scielo>
116. Johnson N. Tobacco use and oral cancer: a global perspective. *J Dent Educ* 2001;65:328-39.
117. Warnakulasuriya KA, Ralhan R. Clinical, pathological, cellular and molecular lesions caused by oral smokeless tobacco--a review. *J Oral Pathol Med* 2007;36:63-77.
118. Gallus S, Altieri A, Bosetti C, Franceschi S, Levi F, Negri E, et al. Cigarette tar yield and risk of upper digestive tract cancers: case-control studies from Italy and Switzerland. *Ann Oncol* 2003;14:209-13.
119. Weitkunat R, Sanders E, Lee PN. Meta-analysis of the relation between European and American smokeless tobacco and oral cancer. *BMC Public Health* 2007;15:7-334.
120. Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KA. Risk factors for oral cancer in newly diagnosed patients aged 45 years and younger: a case-control study in Southern England. *J Oral Pathol Med* 2004;33:525-32.
121. Proia NK, Paszkiewicz GM, Nasca MA, Franke GE, Pauly JL. Smoking and smokeless tobacco-associated human buccal cell mutations and their association with oral cancer--a review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1061-77.
122. Li Y, Yang H, Cao J. Association between alcohol consumption and cancer in the Chinese population- a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011;6:e18776.
123. Harris CK, Warnakulasuriya KA, Cooper DJ, Peters TJ, Gelbier S. Prevalence of oral mucosal lesions in alcohol misusers in south London. *J Oral Pathol Med* 2004;33:253-9.
124. Zygogianni AG, Kyrgias G, Karakitsos P, Psyri A, Kouvaris J, Kelekis N, et al. Oral squamous cell cancer: early detection and the role of alcohol and smoking. *Head Neck Oncol* 2011;3:2.
125. Hunter KD, Parkinson EK, Harrison PR. Profiling early head and neck cancer. *Nat Rev Cancer* 2005;5:127-35.
126. Caraveo-Anduaga JJ, Colmenares-Bermúdez E, Saldívar-Hernández G. Diferencias por género en el consumo de alcohol en la Ciudad de México. *Salud pública Méx* 1999;41:177-88.

127. Mora-Ríos J, Natera G. Expectativas, consumo de alcohol y problemas asociados en estudiantes universitarios de la ciudad de México. *Salud pública de Méx [revista en internet]* 2001 [consultado 10 de Junio del 2011];43(2):89-96. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext).
128. Gaitán-Cepeda LA, Calderón BL, Martínez GM. Patrones de ingesta de bebidas alcohólicas entre estudiantes de odontología. *Salud pública de Méx [revista en internet]* 2004 [consultado 16 Junio del 2011];46(4):282-3. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342004000400001&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342004000400001&lng=es).
129. Crouch R, Foley P, Baker C. Actinic prurigo: a retrospective analysis of 21 cases referred to an Australian photobiology clinic. *Australas J Dermatol* 2002;43:128-32.
130. Lestarini D, Khoo LS, Goh CL. The clinical features and management of actinic prurigo: a retrospective study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1999;15:183-7.
131. Murphy GM. Diseases associated with photosensitivity. *J Photochem Photobiol B* 2001;64:93-8.
132. Lecha M. Idiopathic photodermatoses: clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:499-504.
133. Holzer A, Wolf P, Legat FJ, Kerl H, Hofer A. Successful thalidomide therapy for actinic prurigo in a European woman. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006;4:961-4.
134. Lindqvist C, Teppo L. Epidemiological evaluation of sunlight as a risk factor of lip cancer. *Br J Cancer* 1978;37:983-9.
135. Lindqvist C. Risk factors of lip cancer: a critical evaluation based on epidemiological comparisons. *Am J Public Health* 1979;69:256-60.
136. Vega-Memije ME, Mosqueda-Taylor A, Irigoyen-Camacho ME, Hojyo-Tomoka MT, Dominguez-Soto L. Actinic prurigo cheilitis: clinicopathologic analysis and therapeutic results in 116 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94:83-91.