



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

LEUCOPLASIA ORAL. MÉTODOS AUXILIARES DE  
DIAGNÓSTICO ACTUALES.

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N O   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

CÉSAR EDWIN JIMÉNEZ JIMÉNEZ

TUTOR: Mtro. EDMUNDO SANTOS JAIMES

ASESORA: Mtra. CLAUDIA PATRICIA MEJÍA VELÁZQUEZ

Vo Bo  
Edmundo Santos Jaimes

Cd. Mx.

2021



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.

## **Dedicatorias:**

El presente trabajo va dedicado a Dios, por permitirme el haber llegado hasta este momento tan importante de mi formación académica y de mi vida. A mi familia que, con apoyo incondicional, amor y confianza permitieron que logre culminar mis estudios.

## **Agradecimientos:**

A mi madre, por ser el pilar más importante en mi vida; por demostrarme siempre todo su amor, cariño, paciencia y apoyo incondicional sin importar nada. Todo lo que soy, es gracias a ti Rosita. Por tu esfuerzo estoy terminando mi carrera, eres mi motor y mi mayor inspiración.

A mi padre, por tu amor, trabajo y sacrificio. Porque sin importar la distancia, no me has dejado de apoyar en ningún momento. Siempre estás dispuesto a escucharme y ayudarme en cualquier situación, sin importar nuestras diferencias de opiniones.

A mi hermano, por sus oraciones, consejos, palabras y apoyo. Por aguantarme y cuidarme siempre. A mi hermana, porque siempre me brinda ayuda y se preocupa por mí. Por qué junto con mi Cuñado y sobrinos, siempre me han abierto las puertas de su hogar. Los quiero infinitamente hermanitos.

A mis amigos, mi fuente de desahogo muchas veces, que, además, de alguna manera siempre estuvieron conmigo en los momentos difíciles, alegres y tristes. Ustedes saben quiénes son; porque no tengo muchos.

A mi tutor, el Mtro. Edmundo Santos Jaimes, quien, a pesar de todas sus responsabilidades y obligaciones, siempre encontró un espacio para aconsejarme y ayudarme con gran amabilidad. Por su paciencia, dedicación, apoyo y orientación hoy puedo culminar este trabajo. Es un gran maestro y una mejor persona.

De igual forma, agradezco a mi asesora, la Mtra. Claudia Patricia Mejía Velázquez por su apoyo y recomendaciones para culminar este trabajo. Una persona que admiro desde el primer año de la carrera, un ejemplo para mí de lo que, como profesional, quisiera llegar a ser algún día.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, a la Facultad de Odontología, a mis profesores; por haberme brindado tantas oportunidades y enriquecerme en todos mis aspectos como ser humano, no sólo en lo académico.

Por el esfuerzo, dedicación, paciencia, por su confianza y por todo lo que me ha dado a lo largo de mi carrera y de mi vida. Gracias a todos(as) las personas que me han apoyado a concluir este trabajo.

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>OBJETIVO:</b> .....	3
<b>CAPITULO 1. ANTECEDENTES</b> .....	4
1.1. TRASTORNOS POTENCIALMENTE MALIGNOS.....	4
<b>CAPITULO 2. LEUCOPLASIA ORAL</b> .....	13
2.1 DEFINICIÓN.....	13
2.2 EPIDEMIOLOGÍA.....	14
2.3 ETIOLOGÍA.....	15
2.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA LEUCOPLASIA ORAL .....	16
2.5 DIAGNÓSTICO CLÍNICO.....	19
2.5.1 Diagnósticos diferenciales para leucoplasia oral .....	19
2.5.2 Leucoplasia verrugosa proliferativa .....	26
2.6 ESTADIAJE .....	28
<b>CAPITULO 3. MÉTODOS AUXILIARES EN EL DIAGNÓSTICO E IDENTIFICACION DE LEUCOPLASIAS ORALES</b> .....	29
3.1 MÉTODOS NO INVASIVOS.....	29
3.1.1 TINCIÓN <i>IN VIVO</i> .....	30
3.1.2 CITOLOGÍA ORAL (Biopsia por cepillado-raspado).....	34
3.1.3 SISTEMAS DE DETECCIÓN BASADOS EN LUZ .....	37
3.1.3.1 Métodos basados en la reflectancia de los tejidos (Quimioluminiscencia).....	37
3.1.3.2 Métodos basados en la fluorescencia de los tejidos (autofluorescencia). .....	40
3.2 MÉTODOS INVASIVOS PARA DIAGNÓSTICO DE LEUCOPLASIA ORAL.....	44
3.2.1 BIOPSIA .....	44
3.2.1.1 Características histopatológicas de leucoplasias orales. ....	45
3.2.1.2 Displasia .....	46

3.3 NUEVAS TECNOLOGÍAS PARA DIAGNÓSTICO DE LEUCOPLASIA ORAL.....	49
3.3.1 Hacia dónde vamos .....	49
3.4 TRATAMIENTO DE LA LEUCOPLASIA ORAL.....	50
3.4.1 Control de hábitos del paciente.....	50
3.4.2 Tratamiento tópico para LO .....	51
3.4.3 Tratamiento sistémico.....	51
3.4.4 Tratamiento quirúrgico.....	52
3.4.5 Seguimiento.....	54
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>55</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>56</b>

## INTRODUCCIÓN

Se ha establecido desde años anteriores la relevancia e importancia de los hallazgos encontrados durante la revisión clínica cotidiana del cirujano dentista, desde el especialista hasta el practicante general o el estudiante. Extenso número de estudios recalcan la importancia y la responsabilidad del odontólogo sobre todas las estructuras orofaciales y no sólo exclusivamente las referentes a órganos dentarios. Pero, para el área de la salud bucal la gran mayoría de trabajos, estudios y desarrollo de nueva tecnología van enfocados al tratamiento de la caries dental, enfermedad periodontal, patologías pulpares, entre otros; dejando a un lado las alteraciones que se originan en los demás tejidos orales relacionados con otras entidades patológicas.

Estudios recientes posicionan al cáncer dentro de los dos primeros lugares de causas de mortalidad en el mundo, en México, antes de la actual pandemia, se situaba en el segundo lugar. Del Cáncer oral, el carcinoma oral de células escamosas (COCE) representa el 90% del total de neoplasias en cavidad oral. La incidencia se debe a múltiples factores, principalmente, el consumo de tabaco y alcohol. A pesar de los avances en la ciencia y la tecnología este tipo de patologías se diagnostica en etapas tardías frecuentemente. Los estudios avalan que la supervivencia de los pacientes con esta condición dependerá mucho de la etapa en la que reciba atención.

Recae un gran peso en todo profesional de la salud competente por recibir a pacientes con manifestaciones clínicas tempranas de Cáncer oral u otras enfermedades graves, no solo en la prevención, sino además en el diagnóstico oportuno, el tratamiento y manejo adecuado. La OMS ha agregado desde hace tiempo un catálogo de lesiones con potencial maligno. Se definieron como tejidos morfológicamente alterados en los que es más probable que ocurra cáncer que su contraparte aparentemente normal. La prevención y la anticipación del diagnóstico comienzan con la identificación de trastornos potencialmente malignos (TPM) de la mucosa oral y con las condiciones locales que promueven la inflamación crónica. La mayoría de los COCE, están

precedidos por cambios clínicamente visibles de la mucosa oral; estos cambios a menudo son predominantemente blancos. Pero lesión blanca es un término inespecífico para referirse, distinguir, o describir una porción o área anormal de la mucosa bucal durante el examen clínico. La leucoplasia oral (LO), es un cambio predominantemente blanco de la mucosa oral, esta lesión, de los TPM orales, es la más común. El diagnóstico diferencial abarca una gran cantidad de lesiones, que en apariencia clínica son muy similares y en muchos casos idénticas entre ellas. Por ello solo el examen histopatológico, posterior a la biopsia, podría determinar la condición de una lesión blanca en muchas ocasiones. Entre las medidas para el control del Cáncer oral, está la detección precoz de la LO, ya que hay registro de que esta lesión se encuentra cercana en el 60% de pacientes con diagnóstico de COCE.

El examen clínico visual, se basa en gran medida en la experiencia para distinguir los cambios anormales que se puedan presentar. Sin embargo, es difícil distinguir los TPM de enfermedades inflamatorias benignas comunes, incluso para los profesionales experimentados. Aunado a esto, y pese a los beneficios, la biopsia, no siempre tendrá aceptación o será propicia para un paciente. Por ello, se desarrollan nuevas técnicas de diagnóstico prácticas y no invasivas para la detección temprana de TPM orales, desde las tinciones vitales, sistemas de detección basados en luz de los tejidos, tecnologías de diagnóstico óptico; todos estos han arrojado datos de sus investigaciones muy prometedores.

El siguiente trabajo tiene la finalidad de presentar de manera sencilla una actualización y presentación de los diferentes auxiliares de diagnóstico para leucoplasias orales. Por lo que es de vital importancia que el odontólogo conozca las características, factores de riesgo, consideraciones biológicas, relacionadas a LO. Para que pueda estar capacitado para el manejo adecuado de estas manifestaciones en boca, ya que en muchos casos es el primer profesional de la salud que se encuentra con ellas.

## **OBJETIVO:**

Realizar una revisión de la información más reciente acerca de los métodos auxiliares tradicionales y novedosos para el diagnóstico de la leucoplasia oral.



## CAPITULO 1. ANTECEDENTES

### 1.1. TRASTORNOS POTENCIALMENTE MALIGNOS

Antes de abordar a la leucoplasia oral, daremos un breve repaso a las lesiones con las que comparte la distinción de trastornos potencialmente malignos.

El concepto de "precáncer" se introdujo en 1805 cuando un panel europeo de médicos sugirió que hay enfermedades benignas que pueden convertirse en "malignidad invasiva" si se sigue durante un tiempo prolongado (*Baillie & Simms, 1806*). (1)

En 1978, la OMS distinguió las lesiones precancerosas de las denominadas condiciones precancerosas de la mucosa. (19).

#### *Lesión precancerosa*

"tejido morfológicamente alterado que presenta mayor tendencia a desarrollar un carcinoma oral de células escamosas que en su equivalente aparentemente normal". (19).

*Condición precancerosa:*  
"estado generalizado asociado a un riesgo significativamente elevado de desarrollar cáncer". (19).

Esquema 1: Lesión y condición precancerosa. (19).

Para el año 2005, en una reunión de la OMS, en la que se actualizó la definición, terminología, y clasificación de las lesiones orales con predisposición a una transformación maligna, se recomendó emplear el término "desórdenes potencialmente malignos", puesto que no todas las lesiones llegan a transformarse en Cáncer, sino que se reconocieron a un conjunto de alteraciones morfológicas que pueden tener un elevado potencial de transformación maligna. Asimismo, en 2007, Warnakulasuriya y cols. Consideraron que no debería existir la subdivisión entre "Lesión precancerosa" y "Condición precancerosa", sino que lo correcto era referirse a todas las presentaciones clínicas que conllevan alto riesgo de cáncer, bajo el término "Desórdenes potencialmente malignos". (2). El término "trastornos potencialmente malignos" (TPM), fue adoptado poco tiempo después. (1,3,4).

Hacia el año 2017, se consideraron 12 condiciones como TPM como Leucoplasia, eritroplasia, eritroleucoplasia, fibrosis submucosa oral, disqueratosis congénita, queratosis del masticador de tabaco, lesiones palatinas asociadas con fumar al revés, Candidiasis crónica, Liquefación plana, lupus eritematoso discoide, glositis sifilítica, queilitis actínica. (7,8,15,17).

En marzo de 2020, el Centro Colaborador de la OMS para el Cáncer Oral en el Reino Unido convocó un taller al que asistieron expertos para discutir los avances en el conocimiento y los cambios recientes en la comprensión de los TPM. Actualizar la clasificación de estos trastornos no es solo un esfuerzo académico, sino una necesidad para los profesionales de la salud, ya que toman decisiones de manejo basadas en evidencia para los pacientes que están diagnosticados con estos padecimientos. El grupo de trabajo definió a los TPM como “cualquier anomalía de la mucosa oral que esté asociada con un riesgo estadísticamente mayor de desarrollar cáncer oral”. (1).

A continuación, se detallan los TPM más frecuentes de la cavidad oral, con la excepción de la **leucoplasia oral** y la **leucoplasia verrugosa proliferativa** (LVP), que serán abordadas detalladamente en el siguiente capítulo.

### Eritroplasia

De acuerdo con la OMS, la Eritroplasia oral (EO), se define morfológicamente como “una placa de color rojo intenso que no se puede caracterizar clínica ni patológicamente como ninguna otra enfermedad definida”; es considerada la lesión de la mucosa oral con mayor potencial de malignización. (2,5,7,8,14,16). Su presencia en la población general se ha informado que está entre 0,01 y el 0,21%, con un porcentaje de transformación maligna del 51%. Tiene predominio por el sexo masculino, entre la cuarta y sexta década de la vida. La EO es multifactorial, el tabaquismo, el consumo de alcohol, exposición a carcinógenos e infecciones virales son los más importantes. (2,8,10,16).



**Figura 1.** Múltiples zonas de eritroplasia con úlceras centrales en mucosa yugal, que al examen histopatológico demostraron carcinoma in situ. (2).



**Figura 2.** Zona eritematosa con áreas blancas en paladar blando y mucosa yugal retromolar. (2).

Clínicamente, la EO se presenta como una mancha o placa bien delimitada, de contorno irregular o definida que puede tener una superficie aterciopelada de color rojo brillante (figura 1 y 2). El diagnóstico se realiza por exclusión de otras condiciones (Esquema 2). Puede o no haber presencia de un componente leucoplásico que, cuando está presente, se denomina Eritroleucoplasia (Leucoeritroplasia). (2,6,7,8,10,16). Aproximadamente de 14-50% y alrededor del 90% de los casos ya presentan de forma moderada a grave displasia epitelial o carcinoma in situ respectivamente. (4,8,16).

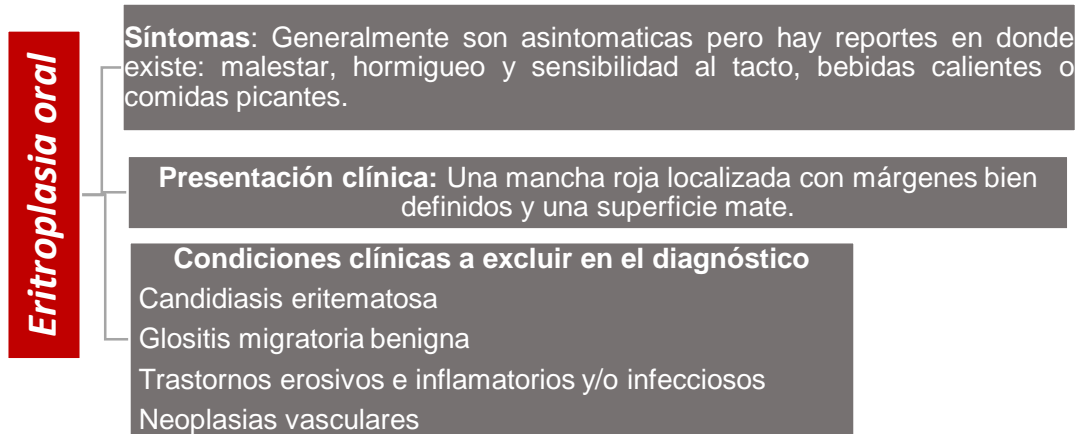


**Figura 3.** Eritroplasia oral que afecta al paladar y al reborde alveolar superior. (16).

Histopatológicamente, el epitelio no mostrará producción de queratina y es regularmente atrófico. En relación con el tejido conectivo, expone regularmente inflamación crónica. (10,16).

Para el plan de tratamiento de la EO se realizará una biopsia por escisión o incisión seguida por el examen histopatológico para un diagnóstico definitivo.

Esta sugerida la extirpación completa de las lesiones que muestran displasia; es necesario su vigilancia cada 6 meses. (4,6,16).



Esquema 2. Síntomas, presentación, y condiciones clínicas a excluir para EO (1).

### Fibrosis submucosa oral (FSO)

La fibrosis submucosa oral es un trastorno crónico de la mucosa que recubre el tracto digestivo superior que rodea la cavidad oral, la orofaringe y habitualmente el tercio superior del esófago. Es una enfermedad crónica insidiosa que afecta a cualquier parte de la cavidad oral; con un porcentaje de transformación maligna de entre 7 a 26%. (1,4,6,8,17).

Se encuentra en personas que viven en la India y países del sur de Asia. Los signos clínicos incluyen a vesículas y úlceras, en el paladar duro al igual que en la mucosa bucal, restricción del rango de movimiento de la lengua con disminución progresiva de la elasticidad de la mucosa, los labios y el piso de la boca (figura 4). El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos y se confirma mediante biopsia y su examen histopatológico. (1 2 16).

Los pacientes con FSO tienen al menos 19 veces más probabilidades de desarrollar Carcinoma oral de células escamosas (COCE) que las personas sanas. Alrededor del 10 al 15% de las lesiones de FSO presentan algún grado de displasia e incluso presentan carcinoma in situ. (16). No existe un tratamiento específico para la FSO, pero es imperativo que el individuo diagnosticado cese los hábitos nocivos. (8,16).



**Figura 4.** Fibrosis submucosa oral en mucosa bucal del lado derecho. (8).

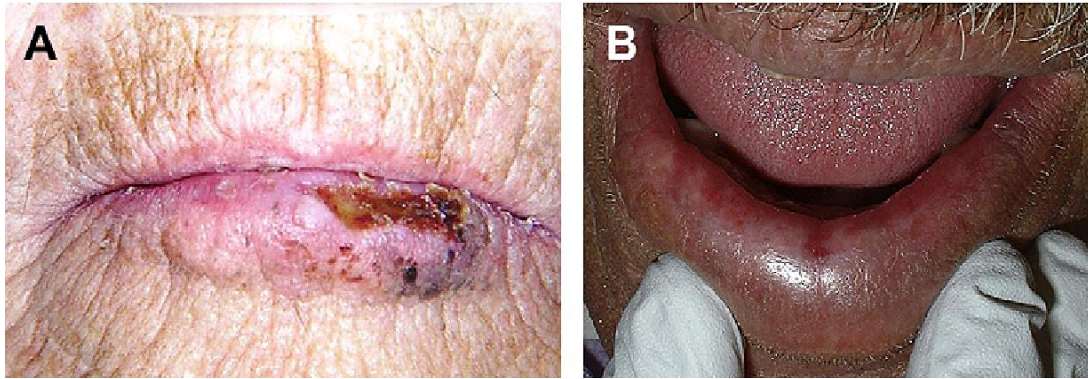
### Queilitis actínica

La queilitis actínica (QA) es un término clínico que define una lesión ulcerada, en forma de costra, producto del efecto de la radiación actínica (solar, UV) en las áreas expuestas de la cara, la piel y el bermellón del labio (inferior); atribuida a modificaciones en los queratinocitos de la mucosa labial. (1,6,16). Tiene predominio en pacientes del sexo masculino, de tez blanca, en la cuarta década de la vida. Algunos factores de riesgo para QA son el tabaquismo, la inmunosupresión, el liquen plano, higiene oral deficiente y prótesis mal ajustadas. Entre las características clínicas de QA están lesiones blancas de apariencia moteada junto con costras, descamación, sequedad, además de la presencia simultánea de zonas eritematosas (figura 5). (10,16,17).

El diagnóstico de QA es básicamente clínico; la realización de una biopsia incisional está justificada por su alta tasa de transformación maligna (de 6 al 10%) y para proponer un plan de tratamiento adecuado a la lesión. (2,16).

Histológicamente, el epitelio escamoso del labio puede ser hiperplásico o atrófico y muestra un desorden en la maduración, con diferentes grados de queratinización, atipia celular y una elevada actividad mitótica. (1,16).

En la aparición de displasia o carcinomas in situ, está indicada una bermellectomía; los individuos que tienen queilitis actínica deben ser monitoreados de forma rutinaria durante toda su vida. (1,6,16).



**Figura 5.** A) COCE que surge de una QA. Se observan múltiples áreas de lesiones escamosas y ulcerativas. (B) Queilitis actínica que muestra borrosidad del borde bermellón del labio inferior, con áreas queratósicas y atróficas [6].

Trastornos orales potencialmente malignos con una prevalencia menor a 5% de transformación maligna, inmunomediados, genéticos, con evidencia epidemiológica limitada o insuficiente.

Los trastornos como, cambios palatinos por hábito de fumar invertido (HFI), liquen plano oral (LPO), lupus eritematoso, lesiones liquenoides orales (LLO), enfermedad de injerto contra huésped oral (EICHO), disqueratosis congénita (DC), síndromes que pueden potenciar el desarrollo del cáncer en la cavidad oral y lesiones eliminadas de la clasificación de 2020 debido a pruebas limitadas, se presentan en la siguiente tabla (tabla 1); donde se resumen sus características como tipos de presentación, porcentaje de transformación maligna (TM) y una breve descripción de cada uno.

Trastorno	Tipos	Porcentaje TM.	Descripción
<i>Cambios palatinos por hábito de fumar invertido (HFI).*</i>	Queratosis palatina Palatitis nicotínica (1,2,10).	-	Manchas blancas y rojas que afectan el paladar duro en fumadores inversos, frecuentemente pigmentadas por la nicotina. (1,2).

Trastorno	Tipos	Porcentaje TM.	Descripción
<b>Trastornos potencialmente malignos inmunomediados</b>			
<i>Liquen plano oral (LPO)</i>	El LPO en la literatura refiere seis formas distintas: <b>reticular</b> , <b>erosivo</b> , ampoloso (bulloso), en placa, papular y atrófico. (1,4,5,16).	0.4-3.7% (8).	Trastorno de carácter inflamatorio, recurrente, de etiología desconocida que se atribuye a factores inmunológicos. Una enfermedad sistémica que comúnmente afecta la mucosa oral, pero también puede afectar la piel, las uñas, el cuero cabelludo y la mucosa vaginal. Generalmente presenta lesiones reticulares blancas, acompañadas (o no) de áreas atróficas, erosivas, ulcerativas y tipo placa. Una característica importante de esta lesión es la bilateralidad y la simetría. (1,2,4,5,8,10,16).
<i>Lupus eritematoso*</i>	Lupus eritematoso Discoide (LED)*. (1,8,47).	-	Enfermedad autoinmune del tejido conjuntivo que puede afectar la cavidad oral. El LED es una enfermedad crónica, cicatrizante, mucocutánea e inmunológica caracterizada por placas queratinizadas blancas con bordes elevados, estrías blancas y telangiectasia. Sus manifestaciones clínicas orales consisten en zonas centrales de ulceración o eritematosas rodeadas de estrías blancas, muy parecidas al LPO. La mucosa bucal, el paladar y los labios son los más afectados. (1,8,17,47).
<i>Lesiones liquenoides orales (LLO)*</i>	Reacciones de contacto, reacciones inducidas por fármacos (1,17,53)	-	Esta es una condición recién añadida en el 2020. (1). Las LLO son lesiones intraorales blancas y rojas con estrías reticulares con una apariencia que comparte características clínicas muy similares al LPO, pero que tienen un agente causal subyacente diferente. (1,17,53).
<i>Enfermedad de injerto contra huésped oral (EICHO)*</i>	-	-	(Recién incluido en 2020). La EICHO se informa en pacientes con neoplasias hematológicas que reciben trasplantes alogénicos. Tiene presentaciones clínicas e histopatológicas similares al LPO en un paciente que desarrolla una

Trastorno	Tipos	Porcentaje TM.	Descripción
			complicación autoinmune de múltiples órganos después de un trasplante. (1).
<b>Trastornos potencialmente malignos heredados genéticamente</b>			
<i>Disqueratosis congénita (DC)*</i>	-	-	La DC es un síndrome de insuficiencia de la médula ósea, hereditaria, los pacientes son muy propensos a cáncer, se caracteriza por la tríada clásica de distrofia ungueal, pigmentación cutánea reticular y leucoplasia oral (encontrada en 65% a 80% de los pacientes). (1,8,17).
<b>Trastornos con evidencia epidemiológica limitada o insuficiente de potencial maligno (Eliminado de la clasificación de 2020 debido a pruebas limitadas).</b>			
<i>Epidermólisis ampollosa oral (Epidermólisis bullosa) (EB)*.</i>	-	-	Trastorno relacionado con una fragilidad epidérmica grave, se asocia con ampollas inducidas por traumatismos, cicatrización progresiva de tejidos blandos y mayor riesgo de cáncer epidérmico. (1).
<b>Trastornos con evidencia epidemiológica insuficiente.</b>			
<i>Hiperplasia verrugosa exofítica / Hiperplasia verrugosa oral (HVE)*.</i>	-	-	La hiperplasia verrugosa de la mucosa oral, una entidad relativamente no reconocida que puede parecerse al carcinoma verrugoso tanto clínica como histológicamente (1).
<i>Candidiasis hiperplásica crónica (CHC)*.</i>	-	-	La CHC se presenta como una mancha blanca adherente, causada por una infección fúngica crónica, generalmente por <i>Cándida albicans</i> . La presentación clínica son placas blancas gruesas, o manchas blancas no homogéneas, rojas y nodulares mixtas, que afectan con mayor frecuencia la mucosa y las comisuras bucales anteriores o en el dorso de la lengua. (1).
<b>Síndromes que pueden potenciar el desarrollo del cáncer en la cavidad oral.</b>			
<i>Anemia de Fanconi (AF)*.</i>	-	-	La AF es un trastorno autosómico recesivo. Se caracteriza por anomalías congénitas físicas (malformaciones esqueléticas),



Trastorno	Tipos	Porcentaje TM.	Descripción
			anemia aplásica y pancitopenia progresiva. La AF puede provocar insuficiencia de la médula ósea, leucemia y tumores sólidos, incluidos cánceres de cabeza y cuello, siendo el COCE el tipo más común. Los pacientes con AF pueden presentar TPM, especialmente leucoplasia oral. (1).
<i>Síndrome de Plummer-Vinson*</i>	-	-	El síndrome de Plummer-Vinson (Paterson-Kelly) manifiesta síntomas relacionados con membranas esofágicas poscricoides, glositis atrófica, disfagia por anemia microcítica hipocrómica, se relacionó con la predisposición al cáncer del tracto digestivo superior. La anemia causa atrofia del epitelio oral y podría ser un cofactor entre las personas con TPM. (1).
<i>Síndrome de Li Fraumeni (SLF)*</i>	-	-	El SLF es una enfermedad hereditaria autosómica dominante, se caracteriza por la aparición precoz de múltiples tumores en un individuo, Se estima que el riesgo de desarrollar cáncer en individuos con este trastorno; es del 50 % para las mujeres a los 31 años de edad y para los hombres a los 46 años y cerca del 100 % para ambos sexos a los 70 años. (48).

**Tabla 1.** Trastornos orales potencialmente malignos con una prevalencia menor a 5% de transformación maligna, inmunomediados, genéticos, con evidencia epidemiológica limitada o insuficiente. Tipos, porcentaje TM (transformación maligna), descripción.

(\*) Trastornos como HFI, LED, LLO, EICHO, DC, EB, HVE, CHC, AF, S. Plummer-Vinson, SLF, por evidencia epidemiológica limitada, no se tiene un registro de los tipos o porcentajes de transformación maligna reconocidos hasta el momento.

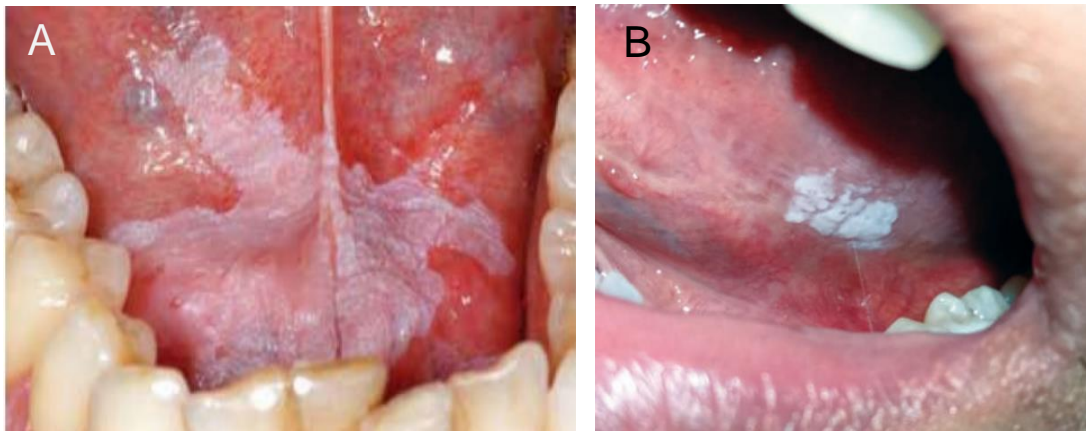
## CAPITULO 2. LEUCOPLASIA ORAL

### 2.1 DEFINICIÓN

El término "leucoplasia" significa literalmente una "mancha (placa) blanca", procede de la unión de dos palabras griegas: leuco: blanco y plakos. Se han realizado varios intentos para definir esta lesión, incluso antes de los esfuerzos internacionales por perfeccionar el nombre de leucoplasia oral, los médicos usaban muchos sinónimos como leucoma, parche para fumadores, leucoqueratosis e ictiosis. (27,35).

La Leucoplasia Oral (LO), es un cambio predominantemente blanco de la mucosa oral, es la lesión con potencial maligno más común entre todos los desórdenes listados con ella. (1,2,4,8,9,23,24).

El diagnóstico, recomendado por la OMS en 2017, se define como "placas blancas de riesgo cuestionable que han excluido (otras) enfermedades conocidas" o "trastornos que no conllevan un mayor riesgo de cáncer"; está es, actualmente, la definición con más aceptación. (8,9,16,17,18,23,24).



**Figura 6.** A) leucoplasia oral en piso de boca. (24). B) LO en borde lateral de la lengua del lado izquierdo. (28).

La leucoplasia no hace referencia a la presencia o ausencia de alguna etapa de displasia epitelial, ya que es una definición únicamente clínica y no está vinculada a una histología específica. Así, se considera un diagnóstico de

exclusión, ya que cualquier otra caracterización define la lesión como una entidad diferente. (1,2,4,8,16,17,18,23,24).

## 2.2 EPIDEMIOLOGÍA

Este dato tiene variaciones, en 1988 el porcentaje de LO en la población general era de 0,7 a 11,7%, para el año 2002 se mantenían esos valores, registrándose unas medias comprendidas entre el 2% y el 4,5%. Actualmente la leucoplasia oral es la TPM más frecuente, con una prevalencia global del 4,1%. (25). Los datos recolectados por los distintos estudios individuales que existen, van a variar dependiendo del país de origen, la naturaleza de la población, hábitos relacionados a tabaco y la definición clínica de la leucoplasia. (1,2,18,25, 26).

Una revisión sistemática y un metanálisis realizado por Tan N. y Cols. En 2011, revelaron que la prevalencia de LO fue del 4,11% y que la tasa de transformación maligna fue del 0,13 al 17,5%. Uno de los últimos trabajos realizados, publicado en 2021, analiza 24 estudios, que reportaron un total de 16.604 pacientes. La proporción de transformación maligna varió entre 1,1 y 40,8%. La proporción combinada de TM de transformación maligna fue del 9,8% (índice de confianza del 95%). (25,26).

Se ha descrito por mucho tiempo una mayor prevalencia en el sexo masculino, siendo tres veces mayor la afectación en varones que en mujeres. (2,26). Sin embargo, en la actualidad esta diferencia en la prevalencia entre sexos está comenzando a disminuir la brecha, encontrándose actualmente resultados de paridad en algunos estudios. (16,25,27).

La literatura nos indica que la incidencia es mayor en pacientes de edad adulta entre la cuarta y la séptima década de la vida. (2,6,8,17,18,25,27). De los diagnosticados con Leucoplasia, menos del 1% eran menores de 30 años (8). Las edades con mayor afectación son entre los 50 y 60. (2,25,26).

## 2.3 ETIOLOGÍA

Existen dos tipos de LO, las idiopáticas que son lesiones que no tienen asociación evidente con factores etiológicos, y las leucoplasias asociadas a un desencadenante (figura 7), como puede ser el tabaco (en todas sus presentaciones). Aunque, por otro lado, la LO también puede manifestarse en pacientes que no tienen antecedentes de fumar. (2,24,30,31).

<b>Etiología de la leucoplasia oral</b>	
<p><b>El consumo de tabaco</b> El riesgo de LO es de 4 a 6 veces mayor en fumadores que en no fumadores. La LO asociada al tabaco se vuelve aún más complicada en casos de hábitos mixtos de mascar y fumar tabaco. Su consumo produce un aumento en el estrés oxidativo debido a la presencia sostenida de especies de oxígeno reactivas en los tejidos. Estas a su vez han sido implicadas en el inicio de las reacciones de los radicales libres celulares, causando daño a las proteínas, lípidos, carbohidratos y al ADN en el organismo. Sin contar las más de 50 sustancias carcinogénicas encontradas en estos productos. Esto dará paso a mutaciones y a futuras alteraciones en el ciclo celular normal. (2,30,32,41,42).</p>	
<p><b>Alcohol</b> Se ha descrito tiene un efecto sinérgico que junto al tabaco están inmersos en el desarrollo de la LO y el cáncer oral. Su acción estaría enfocada en irritar la mucosa oral facilitando la acción de otros factores. Presenta una actividad tóxica por parte de los metabolitos del etanol, que pueden interferir con los mecanismos de reparación del ADN y el incremento de la permeabilidad de la membrana celular, lo que puede provocar la acción de otros carcinógenos, causando atrofia en tejidos, se ha hablado de un efecto de inmunosupresión, por el daño a la función de desintoxicación del hígado. Sin embargo, aunque pueda ejercer un papel en la etiología de la LO, no existen estudios disponibles sobre los resultados del alcohol como un único factor en el desarrollo de la LO concluyentes. (2,4,6,17,30,39).</p>	<p><b>Productos químicos: sanguinaria</b> Se sigue estudiando la aparición de LO por el uso de productos que contienen sanguinaria, principal extracto alcaloide de la planta sanguinaria, <i>Sanguinaria Canadensis</i>. (23,40).</p>
<p><b>Enfermedades sistémicas</b> A la LO se la ha tratado de encontrar relación con la diabetes, factores sistémicos, deficiencias nutricionales, desórdenes hormonales y lesiones crónicas. Sin embargo, no tienen un fuerte sustento en la literatura. (1,2).</p>	
<p><b>Otros</b> Se ha informado que la inflamación crónica puede instigar la proliferación y la actividad celular (10,38). Las variaciones de la LO de diferentes áreas geográficas, por el estilo de vida, niveles socioeconómicos, los conceptos culturales y a la ingesta de ciertos nutrientes en la dieta (23,25,26,38).</p>	

Etiología de la leucoplasia oral	
<p><b>Factores infecciosos: hongos</b></p> <p>Los estudios que asocian la LO y la <i>Cándida</i>, han encontrado que algunas especies tienen la capacidad de penetrar y colonizar los tejidos del huésped. También que hay una asociación con tabaco, ya que este contiene nicotina que puede actuar como nutriente para la <i>Cándida</i>. Otros factores asociados son la aparición de <i>Cándida</i> en LO son el uso de prótesis removible, algunos fármacos, estados de inmunosupresión como VIH, trasplantes de órganos, quimioterapia y diabetes (1, 37,38,39).</p>	<p><b>Virus</b></p> <p>Los subtipos de VPH 16 y 18, se han asociado a la malignización, aunque existe controversia sobre el papel del VPH en el desarrollo de la LO (1).</p> <p>El virus de Epstein-Barr (VEB), se ha encontrado asociación entre el VEB y la etiología del COCE, pero no se ha demostrado que este virus intervenga en la formación u origen de la LO. (1).</p> <p><b>Bacterias</b></p> <p>La sífilis estaba considerada un factor desencadenante de la LO, actualmente la vinculación con <i>Treponema pallidum</i> y la formación de LO está muy cuestionada en la literatura (34).</p>

**Tabla 3.** Factores etiológicos que pueden desencadenar una LO, tabaco, alcohol, productos químicos, infecciones y otros factores.



**Figura 7.** Leucoplasia en el piso de boca en un paciente fumador. La evaluación histopatológica reveló displasia moderada. (6).

## 2.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA LEUCOPLASIA ORAL

La mayoría de las clasificaciones de la LO se han elaborado en base a su forma de presentación macroscópica, utilizando características distintivas basadas en el color y la textura de la superficie (27).

Hay dos tipos principales de LO, que son la leucoplasia homogénea y la leucoplasia no homogénea (1,2,8,9,10,19,23,24,27).

La leucoplasia homogénea es una lesión uniformemente blanca, de consistencia firme, de poco espesor y de superficie lisa o arrugada que en ocasiones presenta surcos poco profundos, su consistencia no es dura (figura 8 y 9). Es la más frecuente de todas las formas clínicas (1,24,27,35) y su riesgo de malignización es bajo, menor al 5%, (5,7).



**Figura 8.** Leucoplasia homogénea en el piso de la boca, lesión uniformemente blanca, de superficie lisa. (16).



**Figura 9.** Leucoplasia en la mucosa bucal del lado izquierdo (44).

La leucoplasia no homogénea se presentará como una lesión predominantemente blanca (no uniforme) y/o roja (eritroleucoplasia) con una superficie irregular, nodular o exofítica (1,9,19,24,27,35); tienen mayor riesgo de malignización, llegando a alcanzar hasta un 25% de transformación maligna a largo plazo, debido a la gran frecuencia de displasias epiteliales que presentan en esta lesión. (5,7). La leucoplasia no homogénea se divide en:

Moteada: Mixta, blanca y roja, pero mantiene el carácter predominantemente de color blanco. (20,24,27).

Nodular: Es una lesión blanca con nódulos ligeramente elevados, redondeados, blancos y/o rojos, le dan un aspecto granular. (24,27).

La eritroleucoplasia (leucoeritroplasia) entra en la clasificación de LO no homogénea como un apartado diferente dentro de la clasificación, esta aparece como mancha o placa blanca que alterna con zonas fuertemente eritematosas (rojas), de superficie lisa o aplanada (figura 10). Su desarrollo no corresponde a otra manifestación bucal. Las lesiones aparecen en cualquier región de la mucosa bucal. Un estudio publicado en el 2005, se indica que aproximadamente el 16 % de las lesiones de carcinoma oral in situ se diagnosticaron como eritroplásicas y alrededor del 9 % fue una combinación de eritroleucoplasia. (8,10,16).



**Figura 10.** Leucoplasia no homogénea en el dorso y borde lateral de la lengua. (16).

**Sintomatología:** Generalmente, la mayoría de las LO son asintomáticas (1,8,10) y son encontradas durante la exploración clínica de rutina. Los síntomas, si están presentes, están asociados con la variedad moteada no homogénea, estas incluyen malestar, hormigueo y sensibilidad al tacto, bebidas calientes o comidas picantes. En ocasiones el componente rojo en la LO indica una posible colonización por especies de *Cándida*. (17).

**Localización en cavidad oral:** Con respecto a las áreas que afecta dentro de cavidad oral, la LO puede aparecer en cualquier parte de la mucosa oral, siendo la localización más frecuente la mucosa yugal (2,6,16,18,27), mucosa alveolar o encías, bermellón labial o comisuras; sin embargo, las lesiones

encontradas en piso de boca y en borde lateral de lengua tienen mayor probabilidad de presentar cambios displásicos o malignos (6, 9,16,18). Pueden presentarse las leucoplasias como una única lesión localizada en la mucosa oral o como múltiples lesiones, en varias localizaciones de forma simultánea, siendo consideradas estas últimas de peor pronóstico. (2,8,20).

## 2.5 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Como se ha señalado ya aquí, el término “leucoplasia” es un término exclusivamente clínico, por ende, para el diagnóstico de esta lesión, se recomienda presentar un diagnóstico clínico provisional de leucoplasia oral y uno definitivo después de concluir pruebas. Para conformar el diagnóstico definitivo, se debe realizar una biopsia (incisional o excisional) y el análisis histopatológico correspondiente. Para la clasificación y estadiaje de la LO se sugiere registrar el tamaño de las lesiones (Tabla 9), utilizando como medida el cm, al sistema de estadiaje TNM para el cáncer oral (American Joint Comité, Unión Internacional contra Cáncer). (41).

L1 una o múltiples leucoplasias juntas <2cm.	L2 una o múltiples leucoplasias juntas 2-4cm.	L3 una o múltiples leucoplasias juntas >4cm.	Lx tamaño sin especificar.
--	---	--	----------------------------

**Tabla 4:** L- clasificación del tamaño de la leucoplasia oral (41).

### 2.5.1 Diagnósticos diferenciales para leucoplasia oral

Como primer paso para establecer el diagnóstico diferencial de una lesión blanca y la LO en boca es determinar si se puede desprender al raspado (como ocurre en la candidiasis pseudomembranosa) (1,8,16). En ocasiones se pueden confundir estos desordenes con lesiones traumáticas, la más frecuente es en la zona de la mucosa de carrillos, por lo que, eliminando la causa, mejorará la lesión y se excluirá del diagnóstico de LO. (1,2,6,28,35).

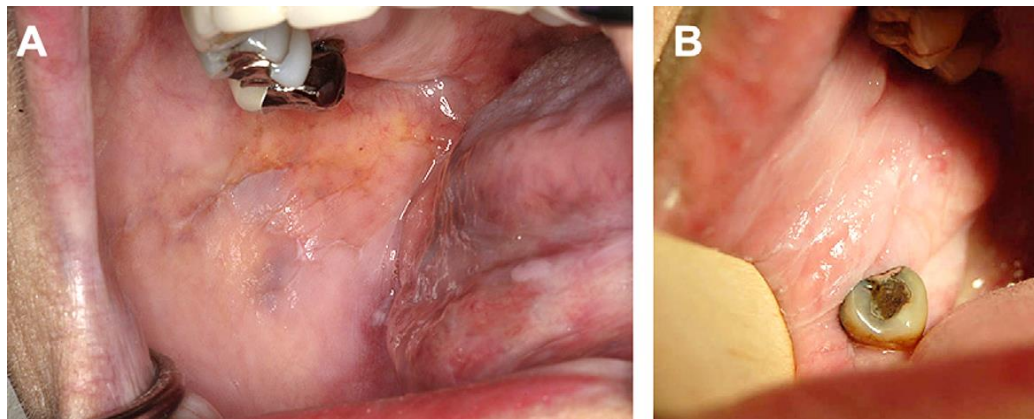


### Nevo blanco esponjoso (NBE)

El “Nevus”, enfermedad de Cannon o displasia familiar de pliegues blancos, es un trastorno hereditario autosómico dominante, poco común. El NBE no tiene predilección de sexo. Se define como una hiperplasia disqueratósica de las membranas mucosas. Las lesiones generalmente se presentan al nacer, en la niñez o hasta la adolescencia. Estas mutaciones dan como resultado una queratinización defectuosa de la mucosa oral, con alteraciones que también pueden observarse en mucosa esofágica, laríngea y anogenital. (6,44).

### Leucoedema

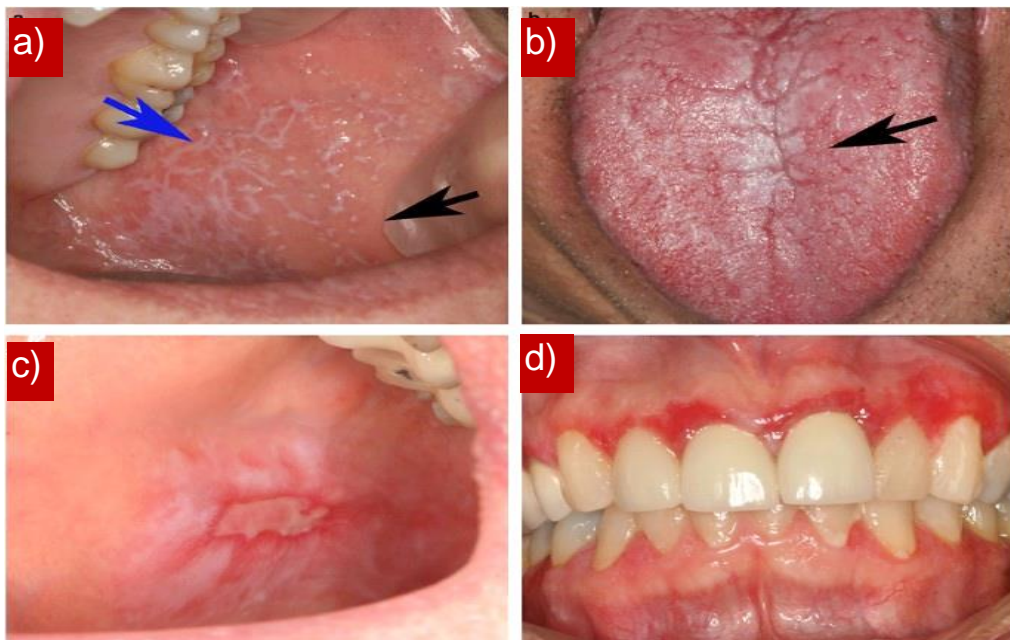
Es una variación de lo normal en la mucosa oral, sin predilección de sexo; con mayor prevalencia entre la raza negra. Clínicamente se presenta como una condición asintomática, difusa, de coloración gris a blanca, no raspable y similar a un velo. En casos más prominentes, el leucoedema se caracteriza por pliegues mucosos junto con arrugas o bandas blanquecinas. A menudo afecta la mucosa bucal y, a veces, los bordes laterales de la lengua de forma bilateral (figura 11). Puede extenderse a la mucosa labial y rara vez afecta el piso de la boca, los tejidos palatofaríngeos y laríngeos. Esta afección suele desaparecer temporalmente después de un suave estiramiento de la mucosa, que reaparece después de dejar la manipulación. (6,23,44)



**Figura 11.** (A) Leucoedema con aspecto difuso, blanco-grisáceo en la mucosa bucal. (B) La apariencia blanca y arrugada en el leucoedema puede extenderse por toda la mucosa bucal. (6).

## Liquen plano oral (LPO)

El LPO tiene diversas manifestaciones clínicas que incluyen características reticulares, en placa, ampollosas, papulares, eritematosas y ulcerativas. Las líneas blancas finas o estrías (también mencionadas como estrías de Wickham) comprenden la característica principal del tipo reticular, que puede formar una red o una forma anular (circular). Con frecuencia, las estrías acompañan a un área eritematosa circundante. El LPO reticular a menudo afecta la mucosa bucal posterior de forma bilateral, a veces lateral y dorsal a la lengua, la encía, el paladar, el lado mucoso y el borde bermellón de los labios. El tipo placa aparece como una placa blanca homogénea bien delimitada con estrías periféricas. Las lesiones de LPO en el dorso de la lengua se observan como placas blancas queratósicas, con glositis sin estrías. Las formas eritematosas (atróficas), ampollosas y ulcerativas de LPO son menos frecuentes y, a menudo, están rodeadas por una red reticular blanca (figura 12). A veces, el LPO eritematoso involucra encías adheridas sin pápulas ni estrías, lo que se denomina gingivitis descamativa. (6,8,16,44,53).



**Figura 12.** Patrones clínicos del liquen plano oral. (a) Reticular (flecha azul) y papular (flecha negra); (b) patrón de placa en el dorso de la lengua; (c) erosivo; (d) forma atrófica que se presenta como gingivitis descamativa. (53).

## Lesiones liquenoides orales (LLO)

*Reacciones de contacto:* Las LLO de contacto se consideran una reacción de hipersensibilidad, principalmente hacia los componentes de los materiales dentales de forma retardada (figura 13). Clínicamente, los LLO muestran las mismas características que se ven en LPO; la diferencia clínica más evidente entre ambas es la extensión de las lesiones. La mayoría de las LLO se limitan a sitios que están en contacto con materiales dentales, como la mucosa bucal y los bordes laterales de la lengua. (1,44).

*Reacciones inducidas por fármacos:* La mayoría son unilaterales, con un patrón ulcerativo, similar al LPO (1). Por lo general, las lesiones evolucionan meses después de que el paciente comience a tomar un nuevo fármaco. (44).



**Figura 13.** Reacción liquenoide (de contacto) en mucosa bucal y reborde alveolar debido a la acumulación de amalgama del 1er y 2º molar inferior. (44).

## Morsicatio

Esta lesión es causada por una irritación crónica autoinducida en los tejidos, por masticar, mordisquear, morder o chupar habitualmente la mucosa bucal. Las zonas más afectadas son la mucosa bucal (morsicatio buccarum), los labios (morsicatio labiorum) y los bordes laterales de la lengua (morsicatio linguarum). El morsicatio no involucra áreas no alcanzables para el trauma de masticación habitual. Las lesiones suelen presentarse bilateralmente en la porción media de la mucosa bucal a lo largo de la línea oclusal, pero puede

aparecer como una lesión unilateral en labios o lengua (figura 14). Las características clínicas abarcan placas o parches asintomáticos, engrosados, de color blanco grisáceo, marcas de tejido o áreas descamadas en la superficie de la mucosa, que fusionan gradualmente la mucosa adyacente. (6,44).



**Figura 14.** Línea blanca bilateral en mucosa bucal a nivel del plano oclusal de los dientes. La línea blanca festoneada se extiende desde la comisura hasta los molares.

#### Leucoplasia pilosa oral, bucal (LPB).

La leucoplasia pilosa bucal es una lesión blanca que se desarrolla en pacientes inmunosuprimidos, infectados con el virus de Epstein-Barr (VEB) o que tienen niveles bajos de linfocitos T CD4+. Se describe clínicamente como placas “aterciopeladas” blanquecinas, no raspables, que involucran simétricamente los bordes de la lengua de manera unilateral o bilateral. Otros sitios en la cavidad oral donde puede aparecer la LPB incluyen mucosa bucal, piso de boca, paladar blando; la faringe o el esófago en casos muy particulares. La forma de las placas varía desde leves bandas verticales blancas, hasta áreas engrosadas y con surcos en una superficie “peluda” (figura 15). El tamaño puede variar de unos milímetros hasta unos algunos centímetros. Un historial positivo de inmunosupresión por enfermedad o medicamentos contra el VIH; la presencia inmunohistoquímica del VEB en las células epiteliales coilocíticas superficiales durante el estudio histopatológico, son necesarios para un diagnóstico final. (1,6,24,44).



**Figura 15.** LPB en el borde lateral de la lengua con pliegues blancos verticales. (44).

### Candidiasis (pseudomembranosa e hiperplásica)

Generalmente se observa en bebés, en ancianos y en pacientes que toman antibióticos de amplio espectro. Se presenta como placas, parches o pápulas de color blanco “lechoso”, que pueden eliminarse dejando un área eritematosa y, a veces, sangrante. Los pacientes pueden referir una sensación de ardor o mal gusto que acompañaran a las lesiones. La mucosa bucal se ve afectada con frecuencia por candidiasis pseudomembranosa seguida de la lengua y el paladar. Su versión hiperplásica, a menudo tiene un patrón simétrico, ubicada principalmente en las comisuras y bordes laterales de la lengua. (23,37,44).



**Figura 16.** Candidiasis pseudomembranosa; las pseudomembranas se pueden raspar con un trozo de gasa. (44).

### Quemadura bucal superficial.

La quemadura bucal incluye quemaduras térmicas y químicas dentro de la cavidad oral. Estas lesiones generalmente son el resultado de la ingestión de alimentos o bebidas calientes. Las áreas más comúnmente afectadas son la mucosa palatina, la mucosa bucal posterior y la parte anterior de la lengua. Existe una razón iatrogénica de lesión térmica debido al contacto accidental con instrumentos dentales calientes. Cuando se anestesia la mucosa, el contacto con instrumentos calientes puede continuar más tiempo, dando una quemadura más extensa (figura 17). Los agentes cáusticos documentados son la aspirina (A. Acetilsalicílico), perborato de sodio, peróxido de hidrógeno, gasolina, trementina, alcohol isopropílico, ácido de batería, fenol, eugenol, carbamida peroxidasa, bifosfonatos, clorpromazina y promazina. (6,44).



**Figura 17.** Quemadura bucal superficial debido a la colocación de un gel anestésico de venta libre (44).

### Queratosis por fricción

La queratosis por fricción (traumática) se define como placas blancas con una superficie rugosa, claramente relacionada con una fuente identificable de irritación mecánica; que puede ser una dentadura mal ajustada, maloclusión, hábitos parafuncionales o técnicas de cepillado deficientes. Una vez que se elimina el irritante, la lesión debe resolverse en un par semanas; de lo contrario, la biopsia está indicada. (1,6,24,44).

Otras lesiones blancas relacionadas al diagnóstico diferencial de LO se resumen en la siguiente tabla (tabla 5).

<b>Lesión o enfermedad</b>	<b>Principales criterios de diagnóstico</b>
“Peeling” epitelial (desprendimiento de mucosa oral).	Se puede limpiar fácilmente; aparentemente causado por ciertas pastas de dientes. Rara vez se ha informado. En algunos textos aparece como “gingivitis descamativa” (23).
Enfermedad de Darier-White	Presencia simultánea de lesiones cutáneas y ungueales; sin un aspecto clínico distintivo (23).
Disqueratosis congénita	Enfermedad hereditaria que se presenta con hiperpigmentación cutánea, principalmente en la primera década de la vida; no tiene una distinción en aspecto clínico. La histopatología no es diagnóstica. (1,44,23).
Disqueratosis intraepitelial benigna	Afecta la boca y mucosa conjuntival. Las lesiones orales imitan a las del NBE, pero no tienen aspectos clínicos distintivos con respecto a la LO. (17,23).
Paquioniquia congénita	Afectación de la piel y cambios en las uñas. La manifestación oral consiste principalmente en cambios verrugosos sobre los bordes de la lengua. Sin aspectos clínicos distintivos. (6).
Estomatitis, lesiones queratósicas, relacionadas a tabaco.	Presentaciones clínicas sin distinciones ni aspectos clínicos particulares. La queratosis por tabaquismo tiene potencial de desarrollo maligno, por ello es recomendable la toma de una biopsia en las lesiones que no cicatrizan, o desaparecen y tiene un historial con consumo de nuez de areca o betel. (1,8,17).
Injerto de piel.	Historia de un injerto previo. Evaluar cicatrización y su tiempo de evolución. (1,23).
Mancha blanca de sopladores de vidrio	Puede ocurrir en sopladores de vidrio. Sin aspectos diferenciadores. Ha sido escasamente informada. Desaparece transcurridas varias semanas tras el cese de esta actividad. (23).

**Tabla 5:** Lesiones para realizar diagnóstico diferencial para LO.

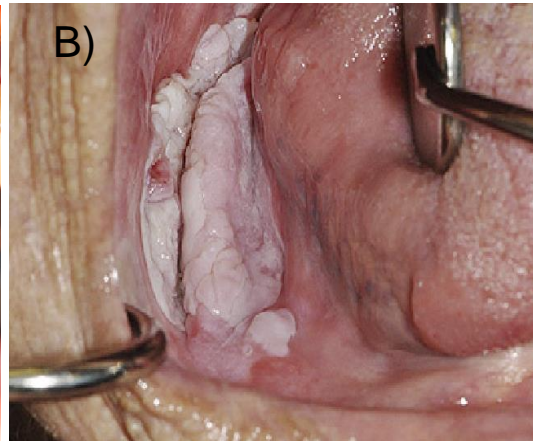
### 2.5.2 Leucoplasia verrugosa proliferativa

La LVP es una forma diferente y más riesgosa de LO. La OMS le hizo el distintivo de "una forma clínica de alto riesgo, rara, pero distintiva de lesiones precancerosas orales"; con un potencial de malignidad del 49,5-100% (1,2,44).

Esta afección se define como una forma distinta de LO multifocal caracterizada por tener un curso clínico progresivo, características clínicas e histopatológicas cambiantes y se asocia con la mayor proporción de desarrollo de cáncer de cavidad oral en comparación con otros TPM. La proporción varón/mujer de esta forma clínica es de 1:4. La media de edad es aproximadamente de 60 años. No está relacionada con el hábito al tabaco y se desconoce su etiología. La LVP suele desarrollarse de forma bilateral, afecta la mucosa bucal y las crestas alveolares. Se ha informado que las encías son el área más afectada. El aspecto clínico en la etapa inicial contiene pequeños parches o placas blanquecinas bien definidas que aparecen como lesiones queratósicas focales y homogéneas. Ya para una forma más avanzada, se ha tipificado como una lesión predominantemente blanca exofítica, verrucosa, persistente, multifocal, clínicamente agresiva y resistente al tratamiento. Eventualmente, podría progresar para desarrollar COCE o carcinoma verrugoso. (1,2,16,27,35,44).



**Figura 18.** A) Leucoplasia Verrugosa Proliferativa que afecta la encía y el paladar duro. (4).



**Figura 19.** B) LVP que afecta la cresta alveolar mandibular, el vestibulo y la mucosa bucal inferior derecha. (6).

Es muy importante diagnosticar la lesión en su etapa más temprana para identificar los pacientes susceptibles y controlarlos, así como tratarlos y hacer un seguimiento de forma más exhaustiva. Ninguno de los métodos de tratamiento es eficaz para detener las recaídas y la transformación maligna, por lo que es obligatorio un seguimiento de por vida. (6,27,44).



## 2.6 ESTADIAJE

Para la clasificación clínica de LO se distinguen dos categorías: el tamaño de la leucoplasia y los resultados histopatológicos (la presencia o no de displasia epitelial). Con ello se realizó un intento de estadiaje de la LO, en cierto modo similar al del cáncer oral, pero con diferentes matices (Tabla 6). (45).

<b>L (tamaño de la leucoplasia)</b>	L3 Una o múltiples leucoplasias juntas
L1 Una o múltiples leucoplasias juntas	≥4cm
≤2cm	Lx tamaño sin especificar
L2 Una o múltiples leucoplasias juntas	
2-4cm	
<b>P (patología)</b>	P2 Displasia severa (carcinoma in situ)
P0 No hay displasia epitelial	Px Ausencia o presencia de displasia
P1 Displasia moderada del epitelio	no especificada en el informe del patólogo.
<b>LO Estadios</b>	Estadio 3 L3P0 o L1L2P1
Estadio 1 L1P0	Estadio 4 L3P1 o LP2
Estadio 2 L2P0	
Si existen dudas sobre en qué categoría L o P incluir un determinado caso, se seleccionará la categoría menos avanzada. Lo mismo sucederá respecto al sistema de estadiaje.	
En casos de biopsias múltiples de una única leucoplasia o de múltiples leucoplasias se indicará el resultado con peor pronóstico.	
Se debería anotar la localización de acuerdo con el ICD-DA para futuras publicaciones de los resultados.	

**Tabla 6:** Estadiaje de la leucoplasia oral. (45).

El diagnóstico y el tratamiento en las primeras etapas de los TPM ofrecen oportunidades para la prevención del cáncer bucal. Además de la biopsia existen otras alternativas no invasivas que pueden ser de utilidad en el diagnóstico de la LO: la evaluación visual de propiedades fisicoquímicas como la tinción con azul de toluidina y espectroscopia de fluorescencia y el análisis de la citología exfoliativa. (7,58).

En el siguiente capítulo recopilamos los auxiliares en el diagnóstico clínico actuales, para el diagnóstico de leucoplasia oral.

## **CAPITULO 3. MÉTODOS AUXILIARES EN EL DIAGNÓSTICO E IDENTIFICACION DE LEUCOPLASIAS ORALES**

### **3.1 MÉTODOS NO INVASIVOS.**

El diagnóstico precoz del cáncer oral, afecta directamente al aumento en la supervivencia a la enfermedad. La falta de identificación de los signos y síntomas clínicos, la identificación temprana de TPM, el alto número de factores de riesgo (tabaco, alcohol, dietas e infecciones), así como la ausencia de programas de prevención, nos llevan a que la mayor parte de los carcinomas orales sean detectados en etapas avanzadas. (2,56,57,60).

El profesional de la salud identificara y evaluara los TPM orales y neoplasias orales francas mediante la combinación de un examen visual, táctil, intra y extraoral en la cavidad oral; este el método más rápido y accesible para la detección de lesiones, y forma la primera línea de decisión acerca de la presencia de malignidad en la misma (51). Para la detección de displasia, esta será mediante la biopsia del tejido. Sin embargo, aunque hasta el 10% de los pacientes tendrán algún tipo de anomalía de la mucosa oral, solo una pequeña fracción de estas anomalías o lesiones serán biológica y clínicamente significativas (63). Es importante subrayar que el examen clínico objetivo y la biopsia quirúrgica siguen siendo los métodos de diagnóstico más importantes y eficaces para el cáncer oral y las lesiones premalignas. (1,2,16).

El examen convencional en la cavidad oral tiene una capacidad limitada para ayudar a discriminar entre lesiones o trastornos de apariencia similar que pueden requerir tratamientos considerablemente diferentes, las lesiones sutiles pueden pasar desapercibidas y es difícil distinguir entre lesiones benignas, premalignas y malignas. Se ha informado que la displasia o el carcinoma micro invasivo pueden ocurrir en una mucosa de apariencia clínicamente normal. (56). Para abordar este desafío, se han utilizado pruebas, dispositivos o auxiliares de diagnóstico complementarios. Estos auxiliares pueden mejorar la capacidad y agudeza diagnóstica del clínico de forma

inmediata y durante la visita del paciente, tratando de diferenciar las áreas displásicas o más sospechosas (51).

En este capítulo trataremos de revisar, de entre estos métodos, cuáles son los más fiables y adecuados basados en evidencia científica, su protocolo clínico habitual; además de analizar sus propiedades, las ventajas y desventajas de cada uno.

### 3.1.1 TINCIÓN *IN VIVO*

Las tinciones vitales engloban una serie de pigmentos con tendencia a fijarse en áreas tisulares con una tasa de proliferación celular elevada. (51,56,68).

Niebel y Chomet fueron los pioneros que utilizaron material de tinte para el cáncer oral en 1964. Los métodos de tinción vital se utilizaron al principio en medicina para detectar displasia cervical y carcinoma in situ en la década de los 60. El examen clínico periódico mediante tinción, según la literatura puede reducir la tasa de mortalidad en un 32% en individuos de alto riesgo. Estas tinciones ayudan a resaltar las características de una lesión, a identificar lesiones satélites y áreas de lesión no evidente y, sobre todo, a seleccionar el lugar idóneo para la toma de biopsia. La mayoría de autores consideran la tinción *in vivo* como un apoyo para la detección de TPM y Cáncer, pero sin valor diagnóstico. (56,58,62).

#### Tinción con azul de toluidina

El azul de toluidina (AT) es un colorante catiónico, metacromático básico de tiazina (58), con una alta afinidad por los componentes tisulares ácidos; por tanto, tiñe tejidos ricos en ácidos nucleicos. Las células displásicas y neoplásicas contienen más ácidos nucleicos que las células normales. Además, el epitelio maligno puede contener canales intracelulares que son más anchos que los del epitelio normal, lo que facilita la penetración del tinte. Se ha utilizado durante años para detectar las anomalías en la mucosa del cérvix uterino y en la mucosa oral. (2,51,56).

El tejido teñido con AT puede tener un color azul real (oscuro o pálido). La tinción azul real oscuro se considera positiva (figura 20), la tinción azul pálido es dudosa, y cuando no se observa color se interpreta como negativa. Todavía es controvertido si la tinción azul pálido debe considerarse positiva. (51,58).



**Figura 20.** Leucoplasia en borde izquierdo de la lengua; La aplicación de tinción con azul de toluidina reveló varios focos de sospecha de displasia epitelial. (2).

Se ha afirmado que la tinción de AT tiene una mayor tasa de detección de TPM orales y podría reducir aún más la incidencia de cáncer oral en comparación con la inspección visual convencional; sin embargo, la tinción de AT puede producir un alto porcentaje de resultados falsos positivos. Algunas hiperplasias benignas y lesiones inflamatorias pueden teñirse, ya que contienen grandes cantidades de ácidos nucleicos. Las lesiones benignas traumáticas también se pueden teñir; sin embargo, se diferenciarán de las lesiones malignas, en base a que la coloración a menudo rodea la ulceración y no dura mucho. (51,56,58).



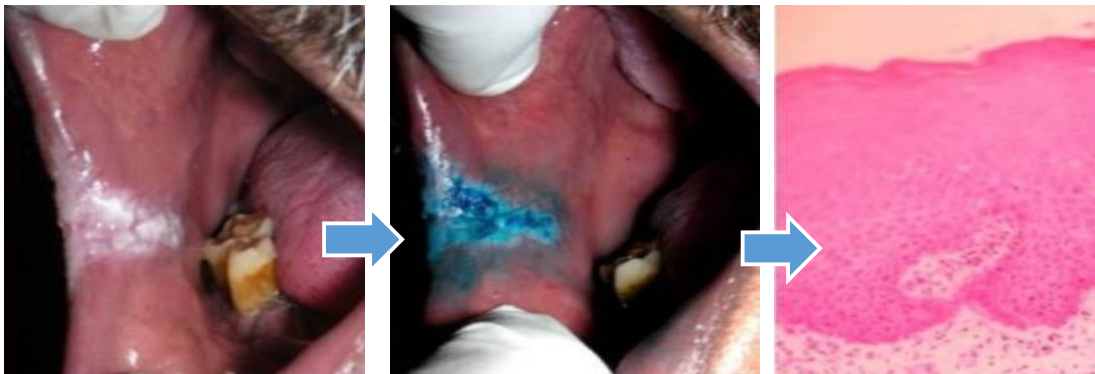
**Figura 21.** Prueba de azul de toluidina en una lesión traumática. (29).

Para reducir la tasa de falsos positivos, se recomienda una evaluación adicional de una herida que no cicatriza después de 15 días. La mayoría de los estudios de tinción de AT presentan limitaciones y sesgos significativos, muy pocos fueron ensayos controlados aleatorios, el diagnóstico histológico

no se utilizó como estándar final y hay variabilidad en las técnicas de tinción y la interpretación del color. Si nos centramos en los artículos publicados a partir del año 2000, tan sólo uno presentó niveles de sensibilidad y especificidad superiores al 70%. Una desventaja más para el azul de toluidina, son el compromiso con la salud del paciente si se ingiere y su toxicidad informada para los fibroblastos. (68,62).

### Tinción con azul de metileno

El azul de metileno (AM) tiene una estructura química similar y exhibe propiedades fisicoquímicas muy parecidas al azul de toluidina. Es menos tóxico para el cuerpo humano y recientemente se ha propuesto para el cribado de algunos tumores gastrointestinales, de próstata y de vejiga. El azul de metileno se utilizó por primera vez para detectar lesiones de la mucosa oral en 2007; el mecanismo exacto de la captación del colorante azul de metileno en las células epiteliales aún no está claro. (58,62).



**Figura 22.** Fotografía clínica que muestra leucoplasia homogénea en mucosa bucal. Fotografía clínica que muestra una ligera absorción de la tinción después de la aplicación de colorante azul de metileno. Fotomicrografía que muestra displasia leve (X100). (62).

Actualmente se ha propuesto como sustituto del azul de toluidina, por su bajo costo y su ausencia de toxicidad. El mecanismo de absorción del azul de metileno en el tejido epitelial en teoría sería similar al del AT (figura 22), en las características acidofílicas de las células con concentraciones anormales de ácido nucleico, resultando en una absorción diferente entre las células

normales y displásicas. Sin embargo, se asocia a una alta tasa de falsos positivos que podría estar relacionada con la retención del colorante en zonas de trauma e inflamación. Se considera un método útil como ayuda para la elección a través del tinte, de la zona en la cual se debe tomar la biopsia. (62).

#### Tinción con rosa de bengala (RB)

La tinción RB (sal disódica de 4,5,6,-tetracloro-2',4',5',7'-tetraido derivado de fluoresceína) (58), se ha propuesto para el diagnóstico de lesiones precancerosas y malignas. La tinción RB se usa ampliamente para diagnosticar trastornos de la superficie ocular. Tiñe las células epiteliales oculares descamadas, las células muertas o degeneradas, pero no las células epiteliales sanas. Dos estudios demostraron que la tinción RB puede ser una técnica de diagnóstico valiosa en la detección de TPM orales y cáncer oral. En una investigación sobre la eficacia de la tinción RB, en 132 pacientes, concluyeron que parecía prometedora para la detección de displasia epitelial en LO, LPO y leucoqueratosis. (56,58).

La técnica para la tinción de RB consiste en un examen oral, seguido de un enjuague bucal con agua destilada (durante 1 minuto), se aplicará la solución de RB con un algodón durante 2 minutos, se hará un enjuague de nuevo 1 minuto con agua destilada para eliminar excesos. Se vuelven a explorar las lesiones orales y se comparan con una guía de colores. Los resultados tras la tinción son clasificados en 1,2,3 o 4 según la guía de color. Los valores 1 y 2 se consideran negativos y 3 y 4 positivos. Posteriormente se compara con los resultados histológicos. (51,58).

#### Tinción con yodo de Lugol

El método de tinción con yodo se ha utilizado para detectar el COCE y la displasia epitelial. Para esta tinción, se describe que el yodo reacciona con el glucógeno en el citoplasma. La reacción, conocida como reacción yodo-almidón, se visualiza mediante un cambio de color. La pérdida de

diferenciación celular, junto con la glucólisis en células neoplásicas no promueven la reacción yodo-almidón. Cuando se aplica sobre las lesiones sospechosas, la mucosa normal se tiñe de marrón debido a su alto contenido de glucógeno, mientras que las lesiones displásicas no se tiñen y aparecen pálidas en comparación con el tejido circundante. La tinción con yodo de Lugol durante la cirugía puede determinar los márgenes de resección quirúrgica. En un metanálisis sobre la aplicación de tinción vital en la detección de TPM orales y cáncer oral en 2015, se incluyeron 14 estudios (12 con AT, uno con AM y / o yodo de Lugol y uno con RB). La sensibilidad estimada fue 0,84 (IC del 95%: 0,74 a 0,90) y la especificidad fue 0,70 (0,59 a 0,79). (56,57,58).



**Figura 23.** Lesión cercana a borde lateral de la lengua. Lesión pigmentada con método de tinción con yodo (58).

### 3.1.2 CITOLOGÍA ORAL (Biopsia por cepillado-raspado)

La citología exfoliativa oral se define como el estudio de la morfología de las células que se descaman de la mucosa oral de forma natural o artificialmente. Esta técnica consiste en observar al microscopio la morfología de los distintos componentes de las células después de la toma de la muestra, fijación y tinción. Se valorará así el tamaño y bordes de los núcleos, relación núcleo/citoplasma, queratinización, cromatismo, es decir los parámetros que indiquen irregularidades en las células y posible malignidad. Las células

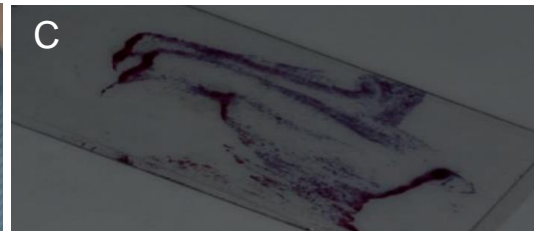
bucales pueden ser obtenidas por distintos sistemas físicos: enjuagues de la cavidad oral, aspiración con aguja fina o del raspado de la superficie de la mucosa. (43).

Toma de las muestras:

Para la citología *exfoliativa clásica*, después de un lavado abundante con suero fisiológico, se raspa el tejido con un instrumento que puede ser una espátula, cepillo o hisopo de algodón (figura 24, A). (43).



**Figura 24.** A) El producto recogido se coloca en un portaobjetos seco y desde aquí se extiende de forma homogénea a otro portaobjetos. B) La muestra será inmediatamente fijada con alcohol absoluto (al 96%) o con aerosol comercial C) Tinción con Hematoxilina-Eosina. (43).



La citología oral convencional presentó una sensibilidad entre el 76,8 y el 77,9%, y una especificada entre el 93,3 y el 70,3%. La adición de la tinción con azul de toluidina a la técnica en relación con la decisión de dónde tomar la muestra parece que no mejoró los resultados. (51).

Para la Citología de *base líquida*, se utilizan una serie de instrumentos, fundamentalmente curetas o cepillos. El Cytobrush® (Med-Scand Medical, Malmo, Sweden) es un cepillo cónico se utiliza en citología ginecológica desde hace muchos años, y su uso se ha extrapolado a la cavidad oral (43).





**Figura 25.** Cytobrush toma de la muestra y deposito en el medio de transporte para citología liquida (43).

El Oral Cdx (Cdx Laboratories, Suffern, NY, USA) es un método asistido por ordenador (figura 26), para el análisis de las muestras citológicas recogidas mediante biopsia transepitelial. (43).

**Figura 26.** Toma de la muestra con el cepillo CDx y depósito de la muestra en el medio de transporte (43).



Uno de los aspectos que se ha sugerido se debe observar en la toma de muestra, es un ligero sangrado en la zona tras realizar el cepillado. De esta forma estaremos seguros de haber alcanzado las capas más profundas del epitelio mucoso, que son las más importantes de cara al análisis (51).

La *cureta dermatológica desechable* (Acu-Dispo Curete, Acuderm Inc., Ft. Lauderdale, FL, USA), se efectuarán movimientos de desplazamiento hasta producir un ligero sangrado en la mucosa para confirmar que se ha llegado a la capa basal del epitelio (figura 27), considerándose esta técnica como una “microbiopsia” (43).



**Figura 27.** Cureta dermatológica (43).

### 3.1.2.1 Análisis citológicos:

Tras la obtención de las muestras citológicas, pueden ser analizadas de diferentes maneras.

#### *Citomorfometría*

Estudia la determinación del área del núcleo, área del citoplasma y la relación núcleo citoplasma de las células de los frotis usando parámetros o análisis semiautomáticos de imagen (60).

#### *Contenido de ADN nuclear*

Estudia la cuantificación del contenido de ADN. Para ello se utiliza la Reacción de Feulgen, lo que permite conocer la cantidad de ADN de las diferentes células (43); la literatura refiere que la sensibilidad es muy alta (superior al 97%, con especificidad mayor del 97%). Pero el porcentaje de muestras con material inadecuado es más del 15% (51).

### 3.1.3 SISTEMAS DE DETECCIÓN BASADOS EN LUZ

Los tejidos de la mucosa que experimentan cambios metabólicos o estructurales anormales tienen diferentes perfiles de absorbancia y reflectancia cuando se exponen a diversas formas de fuentes de luz, lo que permite la identificación de anomalías de la mucosa oral (58).

#### 3.1.3.1 Métodos basados en la reflectancia de los tejidos

(Quimioluminiscencia).

Las técnicas de quimioluminiscencia disponibles comercialmente incluyen ViziLite, ViziLite Plus, Microlux DL y Orascopic DK. La principal diferencia entre estas técnicas es que las primeras dos tienen una barra quimioluminiscente de un solo uso, mientras que Microlux DL y Orascopic DX proporcionan una luz de fibra óptica de diodo emisor de luz (LED) azul-blanca. El sistema ViziLite se compone de una fuente de luz quimioluminiscente desechable y una solución al 1% de ácido acético. La fuente de luz quimioluminiscente desechable está formada por una cubierta exterior de

plástico flexible que contiene ácido acetilsalicílico y un vial interior de vidrio que contiene peróxido de hidrógeno. (51,56,58,59).



**Figura 28.** Activación de dispositivo ViziLite. (58).

Para el uso clínico, el paciente realizara un enjuague bucal con una solución de ácido acético al 1% durante 30 a 60 s. Para eliminar desechos y la capa de glicoproteínas de las lesiones, luego se realizará un examen bucal con luz azul-blanca (59). La mucosa normal aparece como un tono azul oscuro, mientras que las lesiones “anormales” (núcleos anormales, relaciones nucleares o citoplasmáticas altas, exceso de queratinización e infiltración inflamatoria) muestran un color pálido "acetoblanco". (51,56,58,59,61).



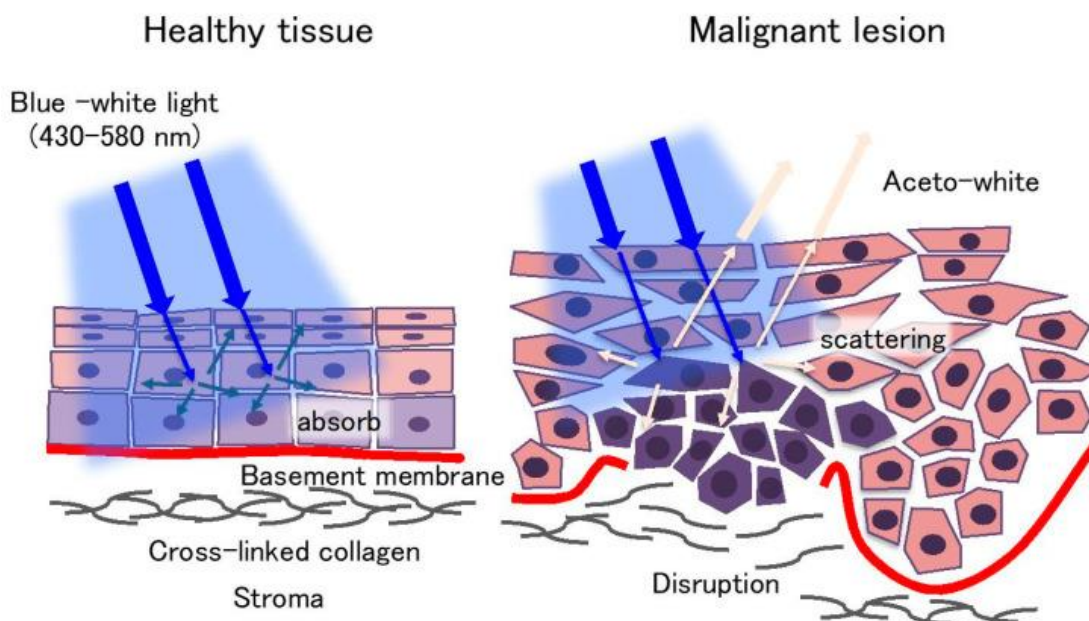
**Figura 29.** aplicación de solución de ácido acético al 1% (58).

Esta apariencia diferente se debe a las discrepancias en la retrodispersión de la luz entre la mucosa normal y las lesiones anormales. A partir de todos los informes sobre sistemas de luz quimioluminiscente publicados entre 2007 y 2018, se determinó la sensibilidad y la especificidad para la detección de COCE y TPM orales en un rango entre 0-100% y 0-27,8%, respectivamente.

En particular, en lesiones blancas y queratósicas como la leucoplasia, esta tecnología podría mejorar su visualización y nitidez. (59,61).

Sin embargo, las lesiones rojas como la eritroplasia, las inflamatorias y las lesiones erosivas se diagnosticaron como casos falsos negativos. De los 12 informes, 9 informes indicaron que la especificidad era inferior al 50% (60), lo que sugiere altas tasas de falsos positivos (una explicación es que este sistema tiende a juzgar todas las lesiones queratósicas como lesiones malignas). Para mejorar la baja especificidad, se ha aplicado un sistema de luz quimioluminiscente combinado con una tinción de azul de toluidina e indicó que la sensibilidad se redujo en un 20% (100% a 80%) y la especificidad aumentó en un 67,5% (30% a 97,5%). (59).

Existen muchas limitaciones asociadas con el uso de Vizilite: el examen necesita un entorno oscuro, alto costo, no existe un registro permanente a menos que se fotografíe cada paso, baja especificidad para la displasia, incapacidad para detectar algunas lesiones rojas, incapacidad para medir objetivamente los resultados de la visualización. (58,59)



**Figura 30.** El mecanismo subyacente al sistema de luz quimioluminiscente. Los tejidos sanos aparecen con un tono azul oscuro, mientras que las lesiones anormales muestran un color "acetoblanco". Esta apariencia es causada por las diferencias en la retrodispersión de luz entre la mucosa normal y las lesiones anormales. (59).

Este complemento de visualización proporciona información solo sobre la extensión horizontal de la lesión (una dimensión). La profundidad de la lesión, que es más importante en ocasiones para predecir el comportamiento maligno, no puede evaluarse mediante esta modalidad. (61).

El fabricante de ViziLite ahora comercializa un producto llamado ViziLite Plus. La única diferencia entre el Plus y la versión anterior es que este último contiene una solución de tinción de AT (51,58).

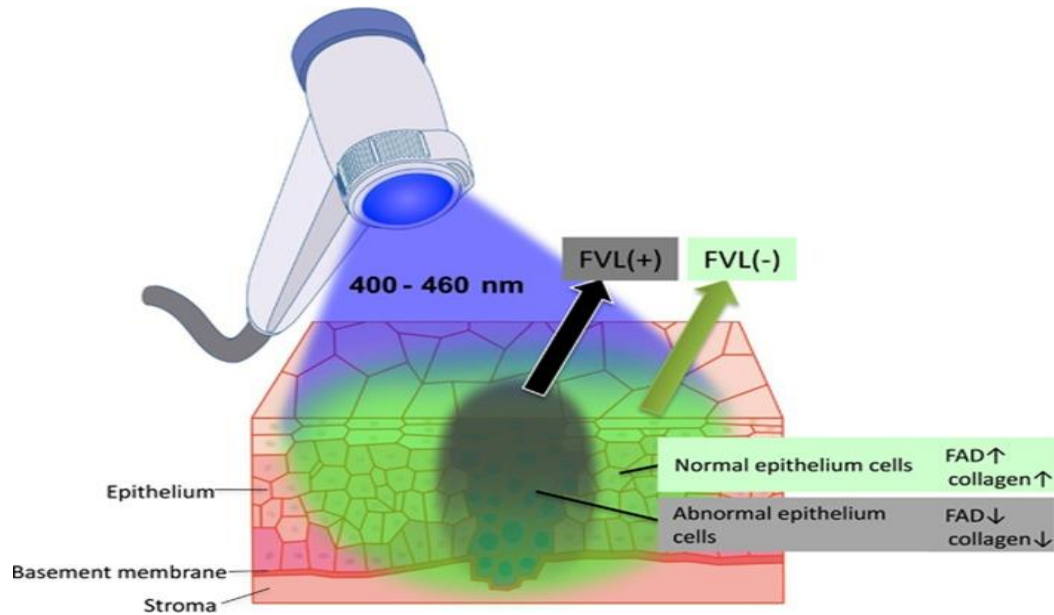
*Microlux / DL:* Este comparte los principios básicos de ViziLite. La cavidad bucal se examina con una fuente de fibra óptica LED alimentada por batería que emite una luz azul-blanca, Se han publicado pocos estudios sobre su eficacia en el diagnóstico oral de TPM (58). En un estudio de 599 consumidores de tabaco, utilizando la biopsia como estándar de oro, la sensibilidad y especificidad de Microlux / DL en la detección de PMD orales fueron del 100% y el 32,4%, lo que indicó que parecía útil para mejorar la visibilidad de la lesión, pero no podía discriminar entre lesiones benignas y malignas (51,58).

*Orascope DK:* El sistema también requiere un enjuague con ácido acético y un instrumento LED manual tres en uno que funciona con baterías para mejorar la visualización de las lesiones orales. No hay evidencia publicada sobre su utilidad en la detección oral de PMD (62).

### 3.1.3.2 Métodos basados en la fluorescencia de los tejidos (autofluorescencia).

Desde hace años se conoce que los tejidos presentan la propiedad de emitir fluorescencia (autofluorescencia); su uso potencial en la detección del cáncer se describió por primera vez en 1924. Es un fenómeno en el que se utiliza una fuente de luz extrínseca para excitar fluoróforos endógenos como ciertos aminoácidos, productos metabólicos y proteínas estructurales. La pérdida de esta fluorescencia podría ser evaluada para detectar lesiones de la mucosa

oral, incluyendo la presencia de displasia epitelial y carcinoma. Se ha aplicado en la práctica clínica en todo el mundo utilizando varios dispositivos, como VELscope, Identafi e IllumScan. (51,58,59,61).

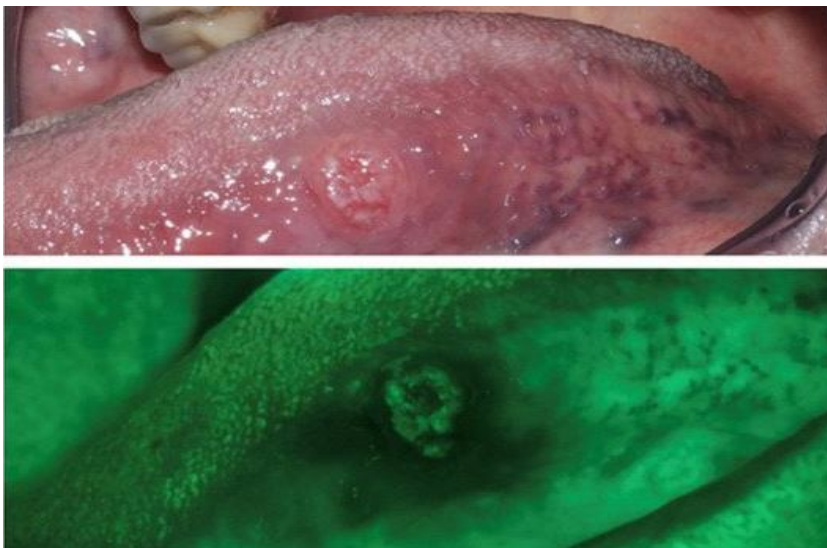


**Figura 31.** Mecanismo del método de visualización de autofluorescencia utilizando el VELscope. La luz de excitación azul del VELscope se emite a la mucosa oral, y la energía de fluorescencia de las sustancias autofluorescentes endógenas en la mucosa sana emite luz verde. Por el contrario, los niveles bajos de sustancias autofluorescentes endógenas en el tejido afectado por displasia epitelial no pueden emitir luz verde. Por lo tanto, la displasia epitelial se puede detectar como pérdida de visualización de la fluorescencia, que se muestra como un área oscura. (57).

Estos sistemas proporcionan irradiación con una luz azul, de una longitud de onda de 400–460 nm (56,59,61), para la excitación, y la autofluorescencia del tejido se visualiza con una longitud de onda máxima de 510 nm a través de un filtro de paso largo de 475 nm montado en los dispositivos. (57).

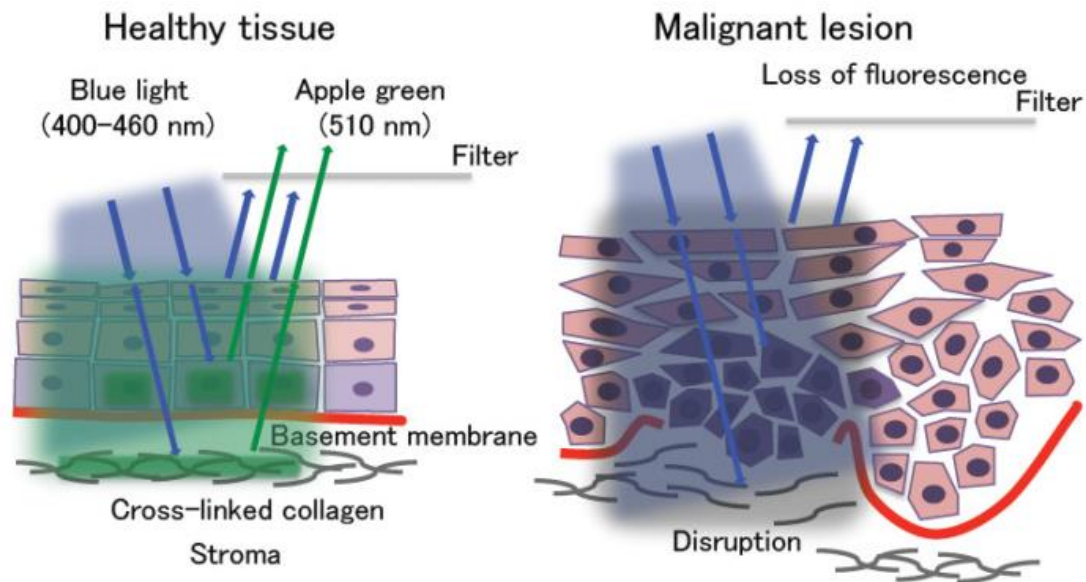
La autofluorescencia se relaciona con ciertos fluoróforos endógenos, enzimas de la cadena respiratoria (mitocondrial) en las células sanas, como el dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH) y el dinucleótido de flavina y adenina (FAD), y estructuras reticuladas normales de colágeno (elastina). (59). Estos sistemas muestran tejidos de mucosa sanos como fluorescencia verde manzana, lo que se denomina autofluorescencia (51,56,59,61).

El sistema VELscope es un dispositivo óptico con un cono de luz azul de 400-460 nm de longitud de onda que permite la visualización directa de la fluorescencia del tejido y los cambios que se producen en ésta cuando hay presencia de tejido patológico. Las células epiteliales de la mucosa absorben la energía luminosa y la vuelven a emitir en forma de fluorescencia para ser visualizada por el ojo humano directamente. La tonalidad para poder interpretar los resultados sería: el color verde claro para tejidos sanos (figura 32) y verde oscuro o negro para algún cambio patológico. (56,58).



**Figura 32.** Varón, 80 de años: Carcinoma escamoso T1 confirmado histológicamente en el borde izquierdo de la lengua, con pérdida de autofluorescencia a la inspección con un dispositivo de imágenes de fluorescencia. (2).

Al mejorar la visualización de las características clínicas de las lesiones, se puede utilizar como herramienta complementaria al examen visual, y especialmente podría ayudar en la selección del sitio o sitios correctos para toma de biopsia. La literatura indica puede diferenciar entre la mucosa normal y las alteraciones. Sin embargo, afecciones que ocurren con frecuencia, como pigmentaciones de la mucosa, ulceraciones, irritaciones y gingivitis, mostraron una pérdida de fluorescencia bajo el VELscope. La hemoglobina sanguínea también puede reducir la fluorescencia. Si aparece un área oscura durante la visualización de fluorescencia directa, la lesión oral debe considerarse sospechosa y el examen clínico debe repetirse aplicando algo de presión para eliminar la sangre del área objetivo. (56,58).



**Figura 33.** El mecanismo de diagnóstico basado en autofluorescencia. Bajo luz azul a 400-460 nm, los tejidos sanos exhiben fluorescencia verde manzana (510 nm), mientras que las lesiones malignas muestran una pérdida de autofluorescencia. (59).

Hanken H y cols. examinaron 120 pacientes con lesiones orales sospechosas y encontraron que el VELscope tiene una mayor sensibilidad (22,0%) y una menor especificidad (8,4%). Koch y cols. en su estudio mostró una mayor sensibilidad (97%) y especificidad (95,8%) del VELscope para diagnosticar COCE. El valor predictivo positivo que se calculó fue del 41% y el valor predictivo negativo fue del 75-80%. (61).

Resumiendo, como ventajas para este dispositivo tenemos que su uso es simple y no invasivo, no se necesitan reactivos consumibles, proporciona resultados a tiempo real, puede llevarse a cabo por diversos operadores tras un pequeño entrenamiento, baja variabilidad entre operadores y alta sensibilidad para cualquier desorden de la mucosa oral; además, es útil para la localización de la zona para tomar la biopsia. (51,56,61,62).

Las limitaciones, por su parte se incluyen, la necesidad de un entorno oscuro para su aplicación, alto costo, sin registro permanente a menos que se realicen fotografías, baja especificidad para la displasia (alta tasa de remisión y sobretratamiento). (56,57,61).



A pesar de sus beneficios, son necesarios más estudios para examinar el papel del VELscope en el diagnóstico de la LO (51,57,58,61,62,63).

## 3.2 MÉTODOS INVASIVOS PARA DIAGNÓSTICO DE LEUCOPLASIA ORAL

### 3.2.1 BIOPSIA

Existen muchas técnicas y dispositivos auxiliares para la toma de biopsia, pero la selección de la zona donde tomar el corte se debe basar en las características clínicas de la lesión, tomando una muestra de aquellas zonas con un área menos homogénea (exofítica, ulcerada, eritematosa o verrugosa), zonas que presenten induración, zonas donde se pueda intuir cambios histológicos. Para los casos donde existan distintas áreas de LO, se recomienda realizar varias biopsias. Si las lesiones son pequeñas, menores a 2 o 3 cm, se puede considerar la realización de biopsia excisional. La biopsia incisional se recomienda en lesiones de gran tamaño, múltiples o difusas. La toma de tejidos presenta dificultades para las lesiones de gran tamaño, por el desafío que implica la elección de zona para toma de muestra y su repercusión en un buen o mal diagnóstico futuro, para solucionarlo, algunos especialistas recomiendan tomar parte de tejido sano que se encuentre adyacente a la lesión para la futura comparación histopatológica. (23,33,43).



**Figura 34.** Lesión blanquecina en borde lateral, mucosa posterior a toma de biopsia. (27).

La biopsia pese a ser el “Gold standard” para el diagnóstico de LO tiene sus limitantes, por ejemplo, la inexperiencia del profesional a cargo de tomar la muestra con los errores en el procesamiento del espécimen y las implicaciones estéticas, funcionales y psicológicas que pueden verse afectadas en el paciente posterior a la toma del tejido (7,43).

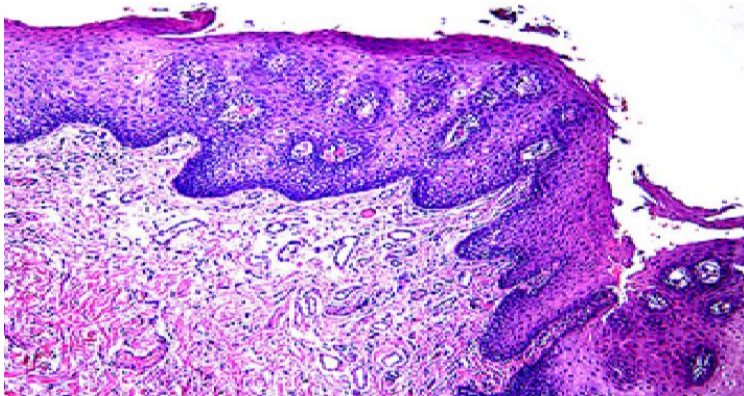
### 3.2.1.1 Características histopatológicas de leucoplasias orales.

Recordamos nuevamente que “Leucoplasia” es un término clínico, hasta el día de hoy la lesión no tiene una histopatología específica. Puede presentar diferentes variantes histológicas con características de origen reactivo (atrofia hiperqueratosis, hiperplasia, acantosis); hasta presentar una displasia epitelial o carcinoma in situ (6,16). Antes de que se formen las células cancerosas en los tejidos del cuerpo, estas pasan por cambios anormales que se llaman hiperplasia y displasia. En la hiperplasia, hay un aumento del número de células en un órgano o un tejido, que pueden pasar como normales al estudio histopatológico. En la revisión a microscopio los tejidos, generalmente, muestran una arquitectura con estratificación regular y no hay atipia celular (figura 35). Cuando hay una alteración de la arquitectura y se acompaña de atipia citológica, variación en el tamaño y forma de los queratinocitos, se aplica el término displasia. (15,43)

Los principales cambios histopatológicos observados en LO se resumen en la siguiente tabla (tabla 7).

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Queratinización del epitelio</li> <li>• Aumento del grosor del epitelio.</li> <li>• Acantosis</li> <li>• Adelgazamiento de la membrana basal</li> <li>• Cambios en estratos epiteliales</li> <li>• El componente inflamatorio en el tejido conectivo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida de la relación núcleo-citoplasma</li> <li>• Núcleos hipercromáticos</li> <li>• Figuras mitóticas anormales</li> <li>• Aumento de la mitosis</li> <li>• Núcleos pleomórficos</li> <li>• Hiperplasia basilar</li> <li>• Crestas epiteliales en forma de gota</li> <li>• Pérdida de polaridad</li> </ul>
---	--

**Tabla 7.** Los principales cambios histopatológicos en LO. (35).



**Figura 35.** Hiperqueratosis con superficie deshilachada y peluda, sugestiva de queratosis traumática. No se observa atipia en la muestra tinción con hematoxilina y eosina (H&E) X10) (6).

Por la extensión de las alteraciones en la revisión histológica, la displasia se divide en leve, moderada o severa. Si las características de displasia afectan a todas las capas del epitelio se establece el diagnóstico de carcinoma in situ. (2,6,15,43).

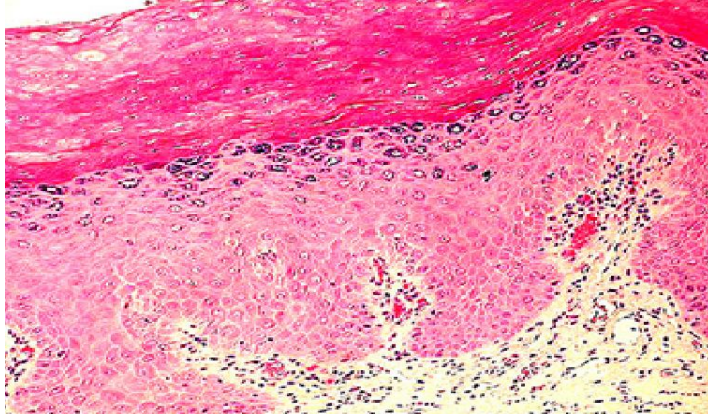
### 3.2.1.2 Displasia

Consiste en la combinación variable de una serie de fenómenos microscópicos indicativos de un desorden en la maduración epitelial y una alteración de la proliferación celular; la OMS ha establecido diferentes criterios arquitecturales y citológicos de displasia epitelial, atendiendo a la localización, cantidad e intensidad de las alteraciones observadas (tabla 8), la última actualización se realizó en 2005. (15,43).

Arquitectura	Citología
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estratificación epitelial irregular</li> <li>• Pérdida de polaridad de las células basales</li> <li>• Crestas interpapilares en forma de gota</li> <li>• Aumento del número de figuras mitóticas</li> <li>• Mitosis superficial anormal</li> <li>• Queratinización prematura en células independientes</li> <li>• Perlas de queratina entre las crestas interpapilares</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Variación anormal en el tamaño nuclear</li> <li>• Variación anormal en la forma nuclear</li> <li>• Variación anormal en el tamaño celular</li> <li>• Variación anormal en la forma celular)</li> <li>• Ratio nuclear-citoplásmico elevado</li> <li>• Tamaño nuclear elevado</li> <li>• Figuras mitóticas atípicas</li> <li>• Tamaño y número de nucléolos aumentado</li> <li>• Hiperchromasia</li> </ul>

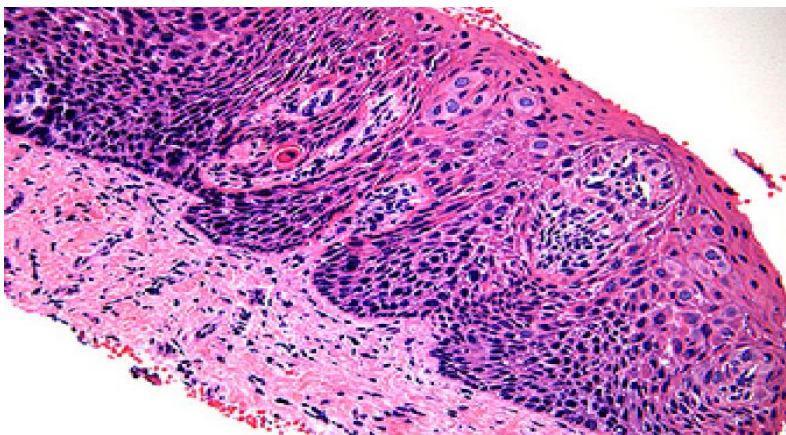
**Tabla 8.** Criterios de displasia epitelial oral. (43).

Displasia leve: Las alteraciones en la arquitectura se limitan al tercio inferior del epitelio acompañado por una mínima atipia celular (43).



**Figura 36.** Ortoqueratina muy engrosada con una capa prominente de células granulares. No se observa atipia apreciable (tinción de H&E, aumento original X20) (6).

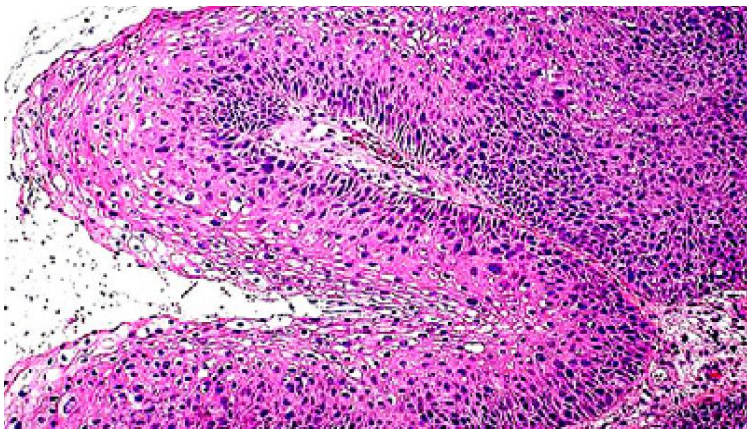
Displasia moderada: la alteración de la arquitectura se extiende hasta el tercio medio del epitelio. La presencia de una marcada atipia, puede indicar que la lesión debe categorizarse como displasia severa, aunque no se extienda hasta el tercio superior del epitelio. Por otra parte, las lesiones con características de atipia leve que se extienden al tercio medio del epitelio deben categorizarse como displasia leve. (43).



**Figura 37.** Displasia de moderada a severa con alteraciones displásicas que se extienden a todo el espesor del epitelio (tinción H&E, X 20) (6).

Displasia severa: Las alteraciones en la arquitectura se extienden a las capas superiores, más de dos tercios del epitelio muestran alteración de la arquitectura asociada a atipia celular. (43).

Carcinoma in situ: Se refiere a que se ha producido la transformación maligna pero no existe invasión (6). Clínicamente no se puede identificar. Se deben de cumplir los criterios de anomalías en la arquitectura de las capas celulares de espesor completo o casi, acompañadas de una pronunciada atipia celular. También suelen apreciarse figuras mitóticas atípicas y mitosis superficiales anormales. (42). El diagnóstico de COCE se obtendrá cuando exista evidencia sobre la presencia de células epiteliales que han invadido la lámina propia subyacente y la submucosa más profunda. (2,15).



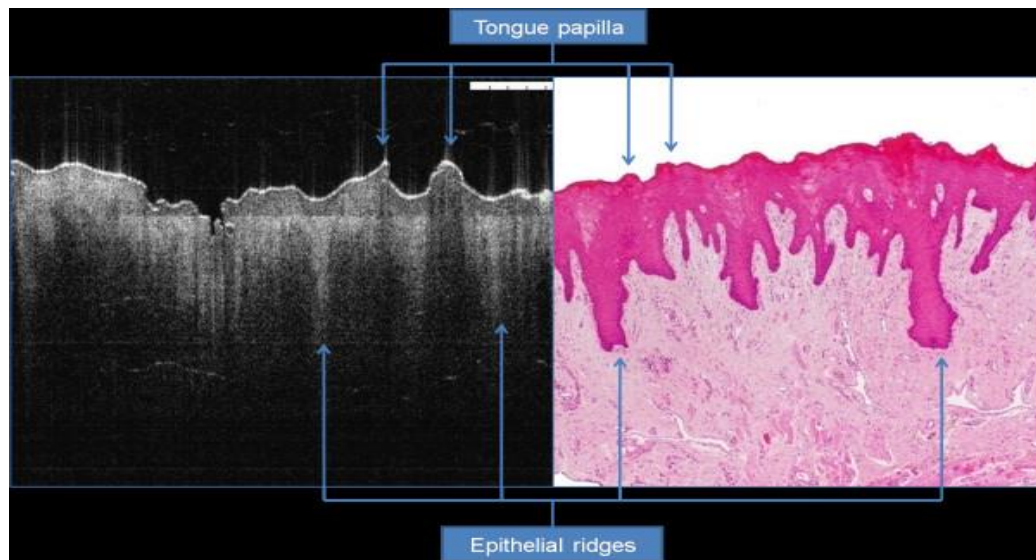
**Figura 38.** Carcinoma in situ con cambios displásicos que se extienden a través del espesor total del epitelio con queratinización mínima observada en la superficie (tinción H&E x10) (6).

La forma de clasificar a la displasia epitelial no es precisa, tiende a ser subjetiva, por no existir hasta la fecha, un consenso universal y a la ausencia de un conocimiento suficiente de los criterios importantes para la predicción del potencial maligno. Aunque la gran mayoría de patólogos orales reconocen y aceptan los criterios presentados por la OMS, existe gran variedad en la interpretación de los mismos. Debido a esto, se ha considerado agrupar los cuatro grados propuestos anteriormente en dos, considerando de bajo riesgo aquellas lesiones sin displasia (displasia cuestionable, displasia leve) y de alto riesgo (displasia moderada o severa). Generalmente el grado de displasia suele ir asociado con el tipo clínico de Leucoplasia oral, siendo más frecuente que las lesiones no homogéneas clínicamente presenten displasia epitelial en diferentes grados y por el contrario las homogéneas tiene una presentación leve o no presenten displasia (1,2,8,15,16,35,42).

### 3.3 NUEVAS TECNOLOGÍAS PARA DIAGNÓSTICO DE LEUCOPLASIA ORAL.

#### 3.3.1 Hacia dónde vamos

El avance y desarrollo de nuevas tecnologías, en el futuro, podría ayudar a detectar, clasificar y predecir el comportamiento de lesiones como la LO; tales como el Diagnóstico fotodinámico, la espectroscopia Raman, espectroscopia de dispersión elástica, las imágenes de banda estrecha, microscopía de reflectancia confocal, endomicroscopía láser confocal y la tomografía de coherencia óptica (TCO); solo por mencionar algunas de las que ya existen estudios con relación a detección de TPM; sin embargo, la información proporcionada de los estudios de muchos dispositivos, los especialistas la consideran muy incompleta. Además de no presentar una ayuda diagnóstica para LO de manera más específica; realmente estos dispositivos tienen una encomienda hacia detección de cambios malignos en trastornos orales, el seguimiento y monitoreo de lesiones displásicas. (58,59,62,63).



**Figura 39.** Imágenes correspondientes de H&E y TCO de una biopsia de lengua que muestran crestas epiteliales prominentes y papila lingual (59).

### 3.4 TRATAMIENTO DE LA LEUCOPLASIA ORAL.

El manejo de esta patología es complejo, la mayoría las lesiones se presentan asintomáticas, tienen un porcentaje considerable de recidiva y presentan un factor de riesgo importante, por su curso a malignización (1,3,8,16). En la literatura médica se describen muchas modalidades de tratamiento para las lesiones de LO, sin embargo, por la poca investigación o evidencia concreta, no existe consenso alguno para un método en específico (3,6). Por ende, la identificación de las lesiones en sus etapas más tempranas para la interrupción a su posible transformación maligna, será el objetivo principal en el manejo de la LO; es imprescindible el seguimiento de estos pacientes, muchas veces de por vida. (4,6).

#### 3.4.1 Control de hábitos del paciente

Deben eliminarse los elementos que provoquen traumatismos, fricción, factores irritativos relacionados con la lesión (superficies dentarias rugosas, prótesis mal ajustadas, etc.) (6,27,45). De existir posibles factores etiológicos, como el consumo de tabaco y alcohol, se deben de eliminar y ver si existe una regresión tras la eliminación de estos factores en un periodo de observación de 2-4 semanas (27). Si la lesión retrocede en esta etapa, no está indicado un tratamiento adicional, pero si un seguimiento de rutina. Las lesiones persistentes justifican una biopsia (6).

El abordaje clínico inicia ante la sospecha de una infección por Cándida, se establecerá un tratamiento antimicótico tópico con nistatina o Miconazol durante 15 días, hasta el día de la revisión del paciente y la toma de la biopsia (45). La intervención debe basarse en la histopatología de la(s) lesiones. La presencia de displasia en la muestra implica un tratamiento más radical que en aquellas sin displasia. (7).

### 3.4.2 Tratamiento tópico para LO

La opción tópica ha sido aplicada para LO cuando la localización, la extensión o el estado de salud del paciente dificultan la escisión quirúrgica (50). En la siguiente tabla (tabla 9) se resumen las opciones tópicas que se han informado presentan algún beneficio en lesiones de LO.

Tratamiento tópico	
El ácido retinoico al 0,1%, 3-4 veces al día (45). El ácido 13-cis retinoico tópico presenta resultados positivos frente a lesiones de LO. Pero son necesarios más estudios (3).	La bleomicina al 1% en dimetilsulfóxido. Una vez al día durante 2 semanas (45). Estaría relacionada con una reducción en el tamaño de las lesiones de LO (45,46).

**Tabla 9.** Tratamiento tópico para LO (3,45,46).

### 3.4.3 Tratamiento sistémico

Aunado al tratamiento tópico, otra modalidad registrada es la medicación por vía oral de vitamina A o sus derivados, vitamina C, D y E para el tratamiento de LO (46). Pese a que también están publicadas sus principales limitaciones: altas dosis necesarias para obtener eficacia (manifestación de resultados secundarios importantes) y el otro es el elevado porcentaje de recurrencias en lesiones de LO. (3,6). A continuación, presentamos en la siguiente tabla (tabla 10), los principales agentes activos y sus dosis registradas en diferentes artículos, como tratamiento para LO.

Tratamiento para LO	
<p>Ácido 13 cis-retinoico: Dosis inicial de 0,2 mg/kg/día durante 3 meses. Se incrementa con 0,2 mg/kg/días adicionales en 3 ciclos (45). No se recomienda una terapia sistémica de ácido cis-retinoico, por su poca evidencia (3). Etreinato (1-1.5 mg/kg/día en 3 dosis, durante 3-4 meses). La Fenritinida (sistémica): A dosis de 200mg 4 veces al día. Vitamina E 800 U/día (de 6-24 meses) (45).</p> <p>Han demostrado respuestas clínicas en las lesiones de LO, pero la toxicidad es elevada, hay recurrencias, por ello no se debe establecer como forma de tratamiento principal en las lesiones de LO (3).</p>	<p>Betacaroteno de 20 a 90 mg/día durante 3-12 meses. Junto con el ácido L-ascórbico son un coadyuvante en el tratamiento de LO. (46,49).</p> <p>La constante en los reportes es que no existe una resolución completa en ningún caso (3,49).</p>



### Tratamiento para LO

En algunos trabajos han propuesto el uso de agentes naturales para el tratamiento de la LO, incluyendo inhibidor concentrado de Bowman-Birk (3), extractos de té verde (3,46), la curcumina (46), y el uso de fármacos tipo AINE (51) sin hallar resultados clínicos significativos (3).

Tabla 10. Tratamiento sistémico para LO (3,6,45,46).

#### Terapia fotodinámica (TFD)

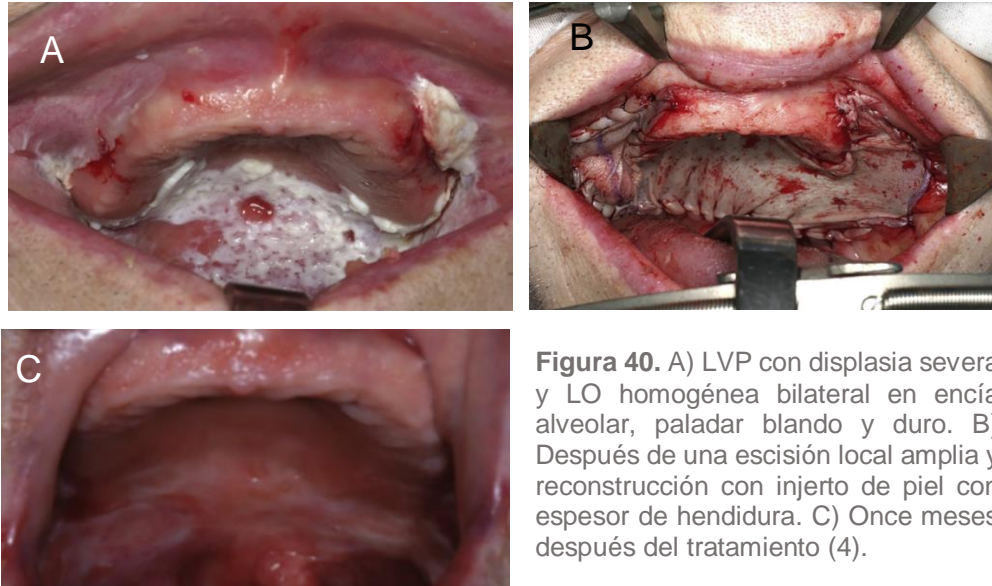
La TFD es una de las opciones de tratamiento recientes para la LO. Se basa en una reacción fotoquímica en frío (51), que causa daño celular y tisular controlado mediante el oxígeno con la ayuda de componentes como la luz. En este procedimiento se administrará un “fotosensibilizador” para preparar a células tumorales a la luz de una determinada longitud de onda. Cuando el fotosensibilizador en el tejido se activa, convierte la energía de la luz en oxígeno generando especies reactivas de oxígeno que ataca a las células tumorales. (46).

#### 3.4.4 Tratamiento quirúrgico

Entre las variantes quirúrgicas, existen diferentes técnicas, debido a que cada una presentara sus ventajas e inconvenientes, que van a condicionar su elección, así como por el tamaño la localización de la lesión y por el estado general del paciente. Escisión quirúrgica con bisturí en “frío”, la eliminación mediante la electrocoagulación, la destrucción selectiva de los tejidos mediante temperaturas de congelación en la criocirugía; la eliminación con Láser, son las técnicas más utilizadas en el tratamiento quirúrgico de las lesiones de leucoplasia oral (6,16,36,40,51).

*Escisión quirúrgica con bisturí convencional:* En lesiones muy extensas puede producir un daño de estructuras adyacentes, sin embargo, se puede realizar el estudio histológico de la muestra, a pesar de no haber tomado previamente una biopsia incisional (50). Por lo tanto, no estará indicada en lesiones extensas o en ciertas localizaciones anatómicas de difícil abordaje en las que

se produciría una gran morbilidad por la presencia de cicatrices (36,51); precisa reconstrucción en las lesiones amplias (figura 39). Por otro lado, se asocia a una tasa de recurrencia de 10-34% para lesiones de LO. (50).



**Figura 40.** A) LVP con displasia severa y LO homogénea bilateral en encía alveolar, paladar blando y duro. B) Después de una escisión local amplia y reconstrucción con injerto de piel con espesor de hendidura. C) Once meses después del tratamiento (4).

*Escisión quirúrgica con Láser:* Puede eliminar superficialmente tejidos blandos por evaporación con mínimo daño al tejido adyacente, provocando la desnaturalización de los queratinocitos del epitelio superficial. Es muy preciso, permite la eliminación de las lesiones de forma conservadora y de una zona específica, con una cirugía mínimamente invasiva, mínima hemorragia intraoperatoria. La principal desventaja de la terapia con láser es que se necesitará una biopsia previa. Retraso en la cicatrización de la herida, el cierre quirúrgico puede tomar alrededor de 2-3 semanas, el coste económico. La morbilidad y recurrencia para LO, según algunos estudios fue inferior al 10%. (2,6,16,36,44,45,51).

### Crioterapia

La criocirugía es una opción de tratamiento para diversas enfermedades de la piel y de mucosas, es un método que destruye localmente los tejidos lesionados por congelación in situ. Entre sus ventajas, está la escasa

profundidad de su campo de acción, lo que supone la aparición de cicatrices más superficiales y flexibles, el poco sangrado, una baja incidencia de infecciones secundarias y la ausencia relativa de dolor. La recurrencia de LO después de la criocirugía se ha informado que es del 8,3-32,0%. (50,51). La crioterapia no se considera como la primera línea de tratamiento de la LO, se considera más efectivo el tratamiento con láser o cirugía convencional (36). Aunque la escisión quirúrgica disminuye el riesgo de transformación maligna más de la mitad, no lo elimina por completo (36,50). Tras la extirpación quirúrgica, se debe efectuar un seguimiento intensivo en cortos intervalos de tiempo para cada paciente de forma personalizada. La aparición de recurrencias debería considerarse como un signo clínico preocupante. (2,7).

#### 3.4.5 Seguimiento

Actualmente no hay consenso sobre el tratamiento y seguimiento posterior, necesarios para los pacientes con LO. Los períodos de seguimiento informados varían desde el alta inmediata hasta el seguimiento de por vida). Si la LO en su estudio histopatológico no presenta displasia, la reevaluación clínica debe hacerse cada 6 meses. En las leucoplasia con displasia la revisión se llevará a cabo cada 2-3 meses. Si se producen cambios clínicos que incrementen la gravedad de la lesión o si persisten hábitos nocivos en el paciente, durante este período de seguimiento deben practicarse controles histopatológicos periódicos. (4,6,16,24,45,50,51).

## CONCLUSIONES

Aunque la mayoría no progresa a malignidad, distinguir los TPM de alto riesgo en cavidad oral es un gran desafío para los profesionales de la salud. De entre esos trastornos, la leucoplasia oral (LO), es la entidad más común encontrada en la clínica; el diagnóstico para esta lesión es complicado en muchas ocasiones y esto ocasiona un mal pronóstico para los pacientes que llegan a presentar este desorden.

Actualmente, el examen oral convencional, seguida de una biopsia con su análisis histopatológico, siguen siendo el estándar para el diagnóstico de LO y los demás TPM. Pero en las últimas décadas se han desarrollado una amplia gama de técnicas no invasivas para la detección de estos trastornos, como lo son la tinción in vivo que puede aplicarse en un área sospechosa de la boca. Sistemas de detección basados en luz, que aprovechan las propiedades de absorbancia y reflectancia en los tejidos cuando se exponen a longitudes de onda de luz específicas.

El uso de la inteligencia artificial puede resultar de gran ayuda en un futuro próximo para apoyar al odontólogo en la obtención de un correcto diagnóstico clínico. Sin embargo, es necesario resolver varias limitantes tecnológicas y de conocimientos para validar la precisión del diagnóstico con todos estos dispositivos. La mayoría de las técnicas de detección no invasivas evaluadas en este trabajo mostraron un gran potencial para la detección y el seguimiento de los TPM orales y de LO. Sin embargo, actualmente no existe una estrategia ampliamente aceptada para la aplicación de técnicas no invasivas en la detección y diagnóstico de TPM orales. Esto dificulta la investigación y difusión de estos dispositivos, además de restarles credibilidad. Pero cada vez los alcances de estas innovaciones nos hacen pensar que, en un futuro cercano, la biopsia como único método para descarte de lesiones sospechosas, podría tener, algunos aliados verdaderamente confiables y antecederla, evitando así las secuelas, que la toma in vivo de tejidos puede dejar en los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Saman Warnakulasuriya, et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. 31 October 2020 2020 Wiley Periodicals LLC. [Internet]. [Consultado 5 de Feb 2021]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/odi.13704>
2. Abati Silvio, et al. Oral Cancer and Precancer: A Narrative Review on the Relevance of Early Diagnosis. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020. [Internet]. [Consultado 5 de Feb 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijerph17249160>
3. Lodi G, Franchini R, et al. Interventions for treating oral leukoplakia to prevent oral cancer. Worthington HV. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jul 29;7(7): [Internet]. [Consultado 5 de Feb 2021]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001829.pub4/full>
4. Michael Awadallah, et al. Management update of potentially premalignant oral epithelial lesions. *Affiliations* expand June 2018, Pages 628-636 [Internet]. [Consultado 5 de Feb 2021]. Disponible en: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212-4403\(18\)30848-4](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212-4403(18)30848-4)
5. Warnakulasuriya S, Newell. W. Van Der Waal Johnson I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *Journal Pathology and Medicine* 26 July 2007. [Internet]. [Consultado 5 de Feb 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2007.00582>.
6. Bhattacharyya Indraneel, Chehal Hardeep K. White Lesions. *Otolaryngologic Clinics of North America*. Volume 44, Issue 1, February 2011. [Internet]. [Consultado 6 de Feb 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0030666510001982?via%3Dihub>
7. Speight, Paul M.; Khurram, Syed Ali; Kujan, Omar. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. In *Oral Surgery, Oral Medicine*. June 2018. [Internet]. [Consultado 6 de Feb 2021]. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/29396319>
8. Divya Ganesh, et al. Potentially Malignant Oral Disorders and Cancer Transformation. *Anticancer Research*, June 2018. [Internet].

[Consultado 6 de Feb 2021]. Disponible en:  
<https://ar.iiarjournals.org/content/38/6/3223>

9. Yang Shih-Wei; et al. Oral tongue leukoplakia: analysis of clinicopathological characteristics, treatment outcomes, and factors related to recurrence and malignant transformation. Open Access, 07 January 2021. [Internet]. [Consultado 6 de Feb 2021]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00784-020-03735-1>
10. Tovío EG, Carmona MC, Díaz AJ, Harris J, Lanfranchi. Expresiones clínicas de los desórdenes potencialmente malignos en cavidad oral. Revisión integrativa de la literatura. HE. Univ Odontol. 2018 ene-jun. [Internet]. [Consultado 10 de Feb 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.11144/Javeriana.uo37-78.ecdp>.
11. Oreste locca, et al. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. Wiley Online Library, 2020 March. [Internet]. [Consultado 10 de Feb 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/hed.26006>
12. Rebolledo Cobos Martha y cols. Diagnosis and molecular markers of the malignant potential of oral leukoplakia: a review. Revista Nacional de odontología, 2012. [Internet]. [Consultado 12 de Feb 2021]. Disponible en: <https://revistas.ucc.edu.co/index.php/od/article/view/277>
13. Derek Richards. Prevalence of oral potentially malignant disorders. Evidence-based Dentistry 2018 Dec. [Internet]. [Consultado 14 de Feb 2021]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/6401348>
14. Warnakulasuriya, Saman. Oral potentially malignant disorders: A comprehensive review on clinical aspects and management. In Oral Oncology. March 2020. [Internet]. [Consultado 13 de Feb 2021]. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/31981993>
15. Cristóbal Araya. Early diagnosis and prevention in oral cavity cancer. [REV. MED. CLIN. CONDES - 2018; 29(4) 411-418] [Internet] [Consultado 15 de Feb 2021]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-diagnostico-precoz-prevencion-cancer-cavidad-S0716864018300890>
16. Campos Oliveira Márcio, et al. Potentially Malignant Oral Disorders. September 23rd 2019. [internet]. [Consultado 19 de Feb 2021].

Disponibile en: <https://www.intechopen.com/books/oral-diseases/potentially-malignant-oral-disorders>

17. Warnakulasuriya Saman. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. King's College London, 6 June 2018. [Internet] [Consultado 20 de Feb 2021]. Disponible en: [https://core.ac.uk/reader/154424976?utm\\_source=linkout](https://core.ac.uk/reader/154424976?utm_source=linkout)
18. Warnakulasuriya S, Ariyawardana A. Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. *J. Oral Pathol. Med.* Mar. 2016. [Internet] [Consultado 20 de Feb 2021]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jop.12339>
19. van der Waal Isaïc. Oral leukoplakia, the ongoing discussion on definition and terminology. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* Nov. 2015. [Internet] [Consultado 20 de Feb 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4670248/>
20. Van der Waal I. Oral potentially malignant disorders: is malignant transformation predictable and preventable? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014 Jul 1; [Internet] [Consultado 20 de Feb 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4119315/>
21. Poate TW, Warnakulasuriya S. Effective management of smoking in an oral displasia clinic in London. *Oral Dis.* 2006 Jan;12(1):22-6. [Internet] [Consultado 20 de Feb 2021]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/7381879\\_Effective\\_management\\_of\\_smoking\\_in\\_an\\_oral\\_dysplasia\\_clinic\\_in\\_London](https://www.researchgate.net/publication/7381879_Effective_management_of_smoking_in_an_oral_dysplasia_clinic_in_London)
22. Van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol.* 2009. [Internet] [Consultado 21 de Feb 2021]. Disponible en: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1368-8375\(08\)00171-1](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1368-8375(08)00171-1)
23. Carrard VC, van der Waal I. A clinical diagnosis of oral leukoplakia; A guide for dentists. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2018 Jan 1 doi: 10.4317/medoral.22292. [Internet] [Consultado 21 de Feb 2021]. Disponible en: <https://www.medicinaoral.com/medoralfree01/aop/22292.pdf>
24. van der Waal Isaïc. Oral leukoplakia; a proposal for simplification and consistency of the clinical classification and terminology. *Med Oral Patol*

Oral Cir Bucal. 2019 Nov. [Internet] [Consultado 21 de Feb 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6901141/>

25. JM Aguirre-Urizar, I Lafuente-Ibáñez de Mendoza, S Warnakulasuriya. Malignant transformation of oral leukoplakia: systematic review and meta-analysis of the last 5 years. *Oral Diseases* 19 February 2021. [Internet] [Consultado 22 de Feb 2021]. Disponible en: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1111/odi.13810>
26. Narayan TV, Shilpashree S. Meta-analysis on clinicopathologic risk factors of leukoplakias undergoing malignant transformation. *J. Oral Maxillofac Pathol.* 2016 Sep-Dec. [Internet] [Consultado 22 de Feb 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5051280/>
27. Hernández-Pérez Francisco, Rivera-Macías Samantha. Homogeneous buccal cavity leukoplakia. Facultad de Estomatología, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Mayo 2019. [Internet] [Consultado 22 de Feb 2021]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/oral/ora-2019/ora1963d.pdf>
28. Rodríguez Melguizo Lucía. Salivary Biomarkers and Their Application in the Diagnosis and Monitoring of the Most Common Oral Pathologies. *Int. J. Mol. Sci.* Jul. 2020. [Internet] [Consultado 22 de Feb 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7403990/>
29. Hadzic S, Gojkov-Vukelic M, Pasic E, Dervisevic A. Mater Sociomed. Importance of Early Detection of Potentially Malignant Lesions in the Prevention of Oral Cancer. 2017 Jun 29. [Internet] [Consultado 22 de Feb 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5544450/>
30. Shah R, Patel A, Shah S, Patel D, Patel. Effect of tobacco in human oral leukoplakia: a cytomorphometric analysis. Patel U, A. *Med Pharm Rep.* 2020 Jul. [Internet] [Consultado 22 de Feb 2021]. Disponible en: <https://medpharmareports.com/index.php/mpr/article/view/1439>
31. Muthukrishnan Arvind, et al. Oral health consequences of smokeless tobacco use. *Indian J. Med. Res.* 2018 Jul. [Internet] [Consultado 22 de Feb 2021]. Disponible en: <https://www.ijmr.org.in/article.asp?issn=09715916;year=2018;volume=148;issue=1;spage=35;epage=40;aulast=Muthukrishnan>
32. Martínez Castelnaux y cols. Caracterización clínica y epidemiológica de pacientes con leucoplasia bucal; MEDISAN, vol. 24, núm. 1, 2020.



[Internet] [Consultado 22 de Feb 2021]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=368462717002>

33. Sathiasekar Anisha Cynthia, et al. Oral Field Cancerization and Its Clinical Implications in the Management in Potentially Malignant Disorders. *J. Pharm. Bioallied. Sci.* 2017 Nov. [Internet] [Consultado 22 de Feb 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5731019/>
34. Gopinath Divya. Salivary bacterial shifts in oral leukoplakia resemble the dysbiotic oral cancer bacteriome. *J, Oral Microbiol.* 2020 Dec 9. [Internet] [Consultado 22 de Feb 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7734041/>
35. Faraz Mohammed; Arishiya T. Fairozekhan. Oral Leukoplakia. StatPearls Publishing; 2021 Jan. [Internet] [Consultado 23 de Feb 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442013/>
36. Luís Monteiro, et al. Type of surgical treatment and recurrence of oral leukoplakia: A retrospective clinical study. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* Sep 2017. [Internet] [Consultado 23 de Feb 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5694172/>
37. Khilan Shukla; et al. Role of infection in the malignant transformation of oral leukoplakia: A systematic review of observational studies. *Translational Research in Oral Oncology, Vol 4 (2019).* [Internet] [Consultado 24 de Feb 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/2057178X19828229>
38. Ruixue Ai, et al. Microenvironmental regulation of the progression of oral potentially malignant disorders towards malignancy. *Oncotarget.* 2017 Aug 17. [Internet] [Consultado 24 de Feb 2021]. Disponible en: <https://www.oncotarget.com/article/20312/text/>
39. Liu Yao, et al. Quantitative prediction of oral cancer risk in patients with oral leukoplakia. *Oncotarget* 2017 Jul 11. [Internet] [Consultado 24 de Feb 2021]. Disponible en: <https://www.oncotarget.com/article/17550/text/>
40. Croaker Andrew, et al. Carcinogenic potential of sanguinarine, a phytochemical used in 'therapeutic' black salve and mouthwash. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research.* October 2017, Pages 46-56. [Internet] [Consultado 24 de Feb 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1383574217300376?via%3Dihub>

41. Van der Waal I; Axéllb T. Oral leukoplakia: a proposal for uniform reporting. *Oral Oncology*, Volume 38, Issue 6, September 2002, Pages 521-526. [Internet] [Consultado 26 de Feb 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1368837501001257?via%3Dihub>
42. Van der Waal I, Axéll T. Oral leukoplakia: a proposal for uniform reporting. *Oral Oncol.* 2002 Sep; [Internet] [Consultado 26 de Feb 2021]. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1368837501001257>
43. Rodríguez Lozano Francisco y cols. La biopsia oral. Consejo General de Colegios de Odontólogos y Estomatólogos de España. Junio 2010 [Internet] [Consultado 27 de Feb 2021]. Disponible en: <https://www.consejodentistas.es/comunicacion/actualidad-del-consejo/publicaciones-del-consejo/libros-del-consejo/item/211-la-biopsia-oral.html>
44. Mortazavi H, et al. Oral White Lesions: An Updated Clinical Diagnostic Decision Tree. *Dent. J. (Basel)*. 2019 Feb 7. [Internet] [Consultado 28 de Feb 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6473409/>
45. Escribano-Bermejo M, Bascones Martínez A. Oral leukoplakia: Current considerations. *Conceptos actuales. Odontoestomatología* 2009. [Internet] [Consultado 28 de Feb 2021]. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/odonto/v25n2/original3.pdf>
46. Santosh Kumar Swain, Priyanka Debta. Nonsurgical treatment of oral cavity leukoplakia. *Matrix Sci Med* 2020. [Internet] [Consultado 28 de Feb 2021]. Disponible en: <https://www.matrixscimed.org/text.asp?2020/4/4/91/297632>
47. Alemán Miranda Otto. Repercusión del lupus eritematoso sistémico en la cavidad bucal. *MEDISAN* 2018. [Internet] [Consultado 28 de Feb 2021]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192018000800770](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192018000800770)
48. Natalia Camejo y cols. Li-Fraumeni syndrome. Clinical case study and literature survey. *Rev. Urug. Med. Interna*. Octubre de 2018. [Internet] [Consultado 28 de Feb 2021]. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rumi/v3n3/2393-6797-rumi-3-03-20.pdf>

49. Efficacy and safety of beta carotenes in treatment of oral leukoplakia: systematic review and meta-analysis. Rania Hassan Shalaby, Yehia Fathi, Basma Elsaadany. Journal of oral research (2019-12-01). [Consultado 1 de marzo 2021]. Disponible en: <http://www.joralres.com/index.php/JOR/article/view/joralres.2019.071/660>
50. Larsen MK, Sørensen JA, Godballe C, Thygesen TH. Oral leukoplakia: Diagnosis and treatment. J Oral Health Oral Epidemiol 2016. [Internet] [Consultado 1 de marzo 2021]. Disponible en: [http://johoe.kmu.ac.ir/article\\_84838\\_829cec68a522e2d6d4d4d2955273c6f5.pdf](http://johoe.kmu.ac.ir/article_84838_829cec68a522e2d6d4d4d2955273c6f5.pdf)
51. Aguirre-Urizar José Manuel y cols. Leucoplasia oral como enfermedad premaligna: diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Sociedad Española de Medicina Oral 2017. [Internet] [Consultado 1 de marzo 2021]. Disponible en: <https://portal.guiasalud.es/gpc/leucoplasia-oral/>
52. Alrashdan, Mohammad S.; Cirillo, Nicola; McCullough. Oral lichen planus: a literature review and update. Science Citation Index OCT 2016; [Internet] [Consultado 1 de marzo 2021]. Disponible en: <https://link-springer-com.pbidi.unam.mx:2443/article/10.1007/s00403-016-1667-2>
53. Susan Müller. Oral lichenoid lesions: distinguishing the benign from the deadly. Mod. Pathol. 2017 Jan;30. [Internet] [Consultado 2 de marzo 2021]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/modpathol2016121>
54. Mark W Lingen y Cols. Adjuncts for the evaluation of potentially malignant disorders in the oral cavity: Diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis-a report of the American Dental Association. J. Am. Dent. Assoc; 2017 Nov. [Internet] [Consultado 2 de marzo 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7366378/>
55. Marco Mascitti y cols. An Overview on Current Non-invasive Diagnostic Devices in Oral Oncology. Front Physiol. 2018. [Internet] [Consultado 2 de marzo 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6209963/>
56. López Jornet Pía, Seoane Lestón Juan Manuel. Cáncer oral para dentistas. Fundación Dental Española 2019. Primera edición. [Internet] [Consultado 2 de marzo 2021]. Disponible en:

<https://www.consejodentistas.es/comunicacion/actualidad-del-consejo/publicaciones-del-consejo/libros-del-consejo/item/1628-cancer-oral-para-dentistas.html>

57. Nanami Yamamoto y cols. Detection accuracy for epithelial dysplasia using an objective autofluorescence visualization method based on the luminance ratio. *Int. J. Oral Sci.* Nov. 2017. [Internet] [Consultado 6 de marzo 2021]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/ijos201737>
58. Dongjuan Liu, et al. Non-Invasive Techniques for Detection and Diagnosis of Oral Potentially Malignant Disorders. *Exp. Med.* Feb. 2016. [Internet] [Consultado 8 de marzo 2021]. Disponible en: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/tjem/238/2/238\\_165/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/tjem/238/2/238_165/_article)
59. Tatehara S, Satomura K. Non-Invasive Diagnostic System Based on Light for Detecting Early-Stage Oral Cancer and High-Risk Precancerous Lesions-Potential for Dentistry. *Cancers (Basel)*. Oct 29 2020. [Internet] [Consultado 8 de marzo 2021]. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/11/3185>
60. Yuwanati, Monal et al. A systematic scoping review on utility of cytomorphometry in the detection of dysplasia in oral potentially malignant disorders. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. 2020. [Internet] [Consultado 10 de marzo 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2212426820300920>
61. Nagi R, et al. Efficacy of light based detection systems for early detection of oral cancer and oral potentially malignant disorders: Systematic review. *Med Oral Patol. Oral Cir. Bucal*. Jul 2016. [Consultado 10 de marzo 2021]. Disponible en: <http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/aop/21104.pdf>
62. Lejoy A, Arpita R, Krishna B, Venkatesh N. Ethiop. Methylene Blue as a Diagnostic Aid in the Early Detection of Potentially Malignant and Malignant Lesions of Oral Mucosa. *J. Health Sci.* May 2016. [Internet] [Consultado 13 de marzo 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4913187/>
63. Mark W Lingen y cols. Adjuncts for the evaluation of potentially malignant disorders in the oral cavity: Diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis-a report of the American Dental Association. *J. Am. Dent. Assoc.* Nov. 2017. [Internet] [Consultado 16 de marzo 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7366378/>