



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**DEL SISTEMA TRADICIONAL Y BINARIO DE LA OMS
DEL GRADO DE SEVERIDAD DE DISPLASIAS
EPITELIALES ORALES.**

T E S I S

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:

GABRIEL HERNÁNDEZ HERRERA

TUTOR: Dr. JUAN CARLOS CUAUHTÉMOC HERNÁNDEZ
GUERRERO

ASESOR: Dra. MARÍA DOLORES JIMÉNEZ FARFÁN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

INDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	2
2.1 DISPLASIA EPITELIAL	3
2.1.1. GRADO DE SEVERIDAD DE DISPLASIA EPITELIAL	6
2.1.2. MARCADORES DE PROLIFERACIÓN CELULAR EN EL DIAGNÓSTICO DE DISPLASIAS EPITELIALES ORALES	9
2.1.3. CORRELACIÓN CLÍNICA ENTRE LAS DISPLASIAS EPITELIALES ORALES Y LOS DESÓRDENES ORALES POTENCIALMENTE MALIGNOS	11
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
IV. JUSTIFICACIÓN	13
V. HIPÓTESIS	13
VI. OBJETIVOS	13
6.1. OBJETIVO GENERAL	13
6.2. OBJETIVO ESPECIFICO	13
VII. METODOLOGÍA	14
7.1. TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO	14
7.2. TAMAÑO DE LA MUESTRA	14
7.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	14
7.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	14
7.5. MATERIALES	14
7.6 . METODOLOGÍA	15
7.6. VARIABLES DE ESTUDIO Y ELABORACIÓN DE LA BASE DE DATOS	16
VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	16
IX. CONSIDERACIONES BIOÉTICAS	17
X. RESULTADOS	17
XI. DISCUSIÓN	29
XII. CONCLUSIONES	30
REFERENCIAS	32

I. INTRODUCCIÓN

La displasia epitelial es una alteración arquitectural y citologica con cambios proliferativos y de la maduración epitelial. La valoración de estas es subjetiva porque no siempre es sinónimo de malignización, no obstante que puede ir de la mano con desórdenes orales potencialmente malignos, como la leucoplasia, eritroplasia, leucoplasia proliferativa verrucosa, liquen plano oral y lesiones orales liquenoides. (12)

A lo largo de los años se ha buscado establecer una clasificación para determinar el grado de displasia epitelial oral. Para ello, se ha seguido el modelo propuesto para el cérvix uterino, el cual clasifica a las displasias como leve, moderada y severa, dejando al carcinoma in situ, como el mayor grado de alteraciones que afectan el espesor epitelial, sin sobrepasar la membrana basal. (13) Se han considerado aspectos de la arquitectura histológica (estratificación epitelial irregular, pérdida de polaridad, crestas epiteliales, mitosis superficiales anormales) y rasgos citológicos (variación anormal en el tamaño nuclear, forma e hipercromatismo nuclear), (5) siendo el sistema binario implementado por la OMS en el 2022 el más utilizadas actualmente.

La displasia epitelial oral se considera una condición precursora del cáncer oral de células escamosas (COCE), el tipo más común de cáncer de cabeza y cuello. Su diagnóstico oportuno y preciso es fundamental para un manejo adecuado y un pronóstico favorable. En este contexto, los Cirujanos Dentistas desempeñan un rol clave, ya que son el primer filtro para la identificación clínica de lesiones orales que puedan presentar un grado de displasia, lo que les permite referir a los pacientes a especialistas en patología bucal y lograr un diagnóstico certero. Este proceso es esencial para garantizar un manejo y seguimiento adecuados, con el fin de prevenir la evolución de estas lesiones hacia un COCE. Sin embargo, los cirujanos dentistas se enfrentan a dificultades en la identificación de estas lesiones, principalmente debido a la falta de formación en esta área del diagnóstico clínico. La complejidad de las lesiones y la variabilidad en su interpretación reflejan una tensión entre la necesidad de precisión diagnóstica y la simplicidad en la práctica clínica. En este contexto, los sistemas de clasificación del grado de severidad desempeñan un papel fundamental, entre ellos se encuentra el sistema tradicional de tres grados de la Organización Mundial de la Salud del año 2005 (OMS) y el mencionado anteriormente sistema binario del la OMS del año 2022.

El sistema binario simplifica la categorización en baja y alto riesgo, (5) aunque este método puede llevar a subestimar la gravedad de las lesiones epiteliales precursoras, lo que podría resultar en decisiones terapéuticas inadecuadas. Por otro lado, el sistema de 3 grados tradicional en leve, moderada y severa (26), este gradaje permite a los patólogos realizar un diagnóstico

más matizado, lo cual es vital para entender la progresión potencial para un cáncer oral de células escamosas.

II. ANTECEDENTES

La mucosa oral realiza muy diversas funciones, destacando su papel como barrera anatómico-física, química y mecánica. Asimismo, representa una línea de defensa muy importante en contra de diversos agentes lesivos, incluyendo los microorganismos. Su potencial para generar respuestas altamente específicas a nivel inmunitario le confieren una relevancia elevada en la defensa local y sistémica.

La mucosa oral está formada por un epitelio plano estratificado y el corion o lámina propia. El epitelio puede encontrarse queratinizado en diferentes formas. La lámina propia es tejido conectivo que proporciona sostén y nutrición al epitelio. La presencia de melanocitos y vasos sanguíneos dan el color a la mucosa normal. El epitelio se encuentra formado por cuatro estratos: basal, espinoso, granuloso y córneo. En el estrato basal se encuentran células epiteliales con alto potencial proliferativo y algunos melanocitos; en el estrato espinoso disminuye la cantidad de organelos y es marcada la presencia de proteínas de unión intercelular; en el estrato granular, las células son más aplanadas y presentan gránulos de queratina, lo que señala su alto grado de maduración; en el estrato córneo, las células son aplanadas y se llenan de filamentos de queratina densamente agrupados por la filagrina.

En el epitelio bucal se encuentran diferentes tipos de uniones intercelulares tales como las uniones estrechas, los desmosomas, hemidesmosomas, y las uniones adherentes. Estas uniones en su conjunto mantienen la permeabilidad selectiva del epitelio y su integridad.

Por las funciones normales de la mucosa oral, el epitelio bucal se mantiene en constante renovación. No obstante, algunas condiciones pueden generar incremento en el número de células, lo que se define como hiperplasia. En este caso, al eliminar el factor irritante, el epitelio vuelve a adquirir su estado natural de recambio celular. En algunos casos puede avanzar hacia una transformación maligna, acompañada de alteraciones en el grosor y color de la mucosa oral. Algunos cambios que pueden observarse son:

- Queratosis, en la que las escamas epiteliales se acumulan en estratos sin que sean eliminadas, apareciendo como una zona blanca y engrosada.
- Paraqueratosis, que corresponde a una queratinización anómala, que genera mayor engrosamiento del estrato córneo con retención de núcleos y la apariencia clínica es una opacidad blanca.

- Hiperparaqueratosis, en la cual se observan núcleos en el estrato superficial con una capa córnea carente de homogeneidad.
- Hiperqueratosis, se observa un aumento anormal del espesor de la capa córnea del epitelio, dada por una multiplicación excesiva de células superficiales y una adherencia anormal entre sí de los queratinocitos.
- Ortoqueratosis, presenta cornificación del epitelio, acompañado de una capa granulosa y células córneas sin núcleo, formando una capa continua y homogénea de ortoqueratina.
- Hiperortoqueratosis, se observa engrosamiento de la capa ortoqueratinizada provocada por estímulos físicos y mecánicos.
- Queratinización intraepitelial, producida prematuramente mientras las células aún se encuentran en el estrato espinoso.
- Disqueratosis, corresponde a un trastorno en la formación de queratina sin llegar a presentar atipia celular, con combinaciones de hiperqueratosis, paraqueratosis y acantosis.
- Acantosis, engrosamiento anormal del estrato espinoso, pudiendo estar o no asociado con hiperqueratosis o hiperparaqueratosis. (13)

2.1 DISPLASIA EPITELIAL

La displasia epitelial oral es un diagnóstico histopatológico que se refiere a cambios arquitecturales y citológicos caracterizados por la proliferación anormal de células epiteliales. Se manifiesta como cambios que incluyen variaciones en la forma y tamaño de las células, así como la presencia de atipia celular. Este estado es importante porque puede aumentar el riesgo de progresión a un carcinoma de células escamosas. (22)

Las áreas con displasia a menudo presentan infiltrado inflamatorio crónico en el tejido conjuntivo subyacente, y los linfocitos se extienden hacia la superficie, penetrando así en las capas más profundas del epitelio.

Las células displásicas están separadas de los tejidos circundantes por la membrana basal. Si no se realiza un tratamiento de control de acuerdo al grado de displasia penetran esta membrana. Las células y los núcleos adquieren una apariencia primitiva, asemejando a las células basales, mostrando variación en la forma celular y nuclear (agrandamiento nuclear, hipercromatismo) y un aumento de la proporción núcleo -citoplasma. Las células se observan apiñadas como resultado de la proliferación de células basales y su pérdida de polaridad. (1)

Los principales cambios que se observan dentro de todas las clasificaciones del grado de displasia epitelial son: (5)

DATOS ARQUITECTURALES	DATOS CITOLÓGICOS
1. Estratificación irregular 2. Pérdida de polaridad de las células basales 3. Crestas epiteliales anómalas (en gota, bulbosas) 4. Aumento del número de mitosis 5. Mitosis anormales superficiales 6. Queratinización prematura de células aisladas 7. Perlas de queratina dentro de las crestas	1. Variación anormal en el tamaño nuclear 2. Variación anormal en la forma nuclear 3. Variación anormal en el tamaño celular 4. Variación anormal en la forma celular 5. Aumento en la proporción núcleo / citoplasma 6. Aumento del tamaño nuclear 7. Mitosis atípica 8. Aumento del número / tamaño nucleolos 9. Hiperchromatismo

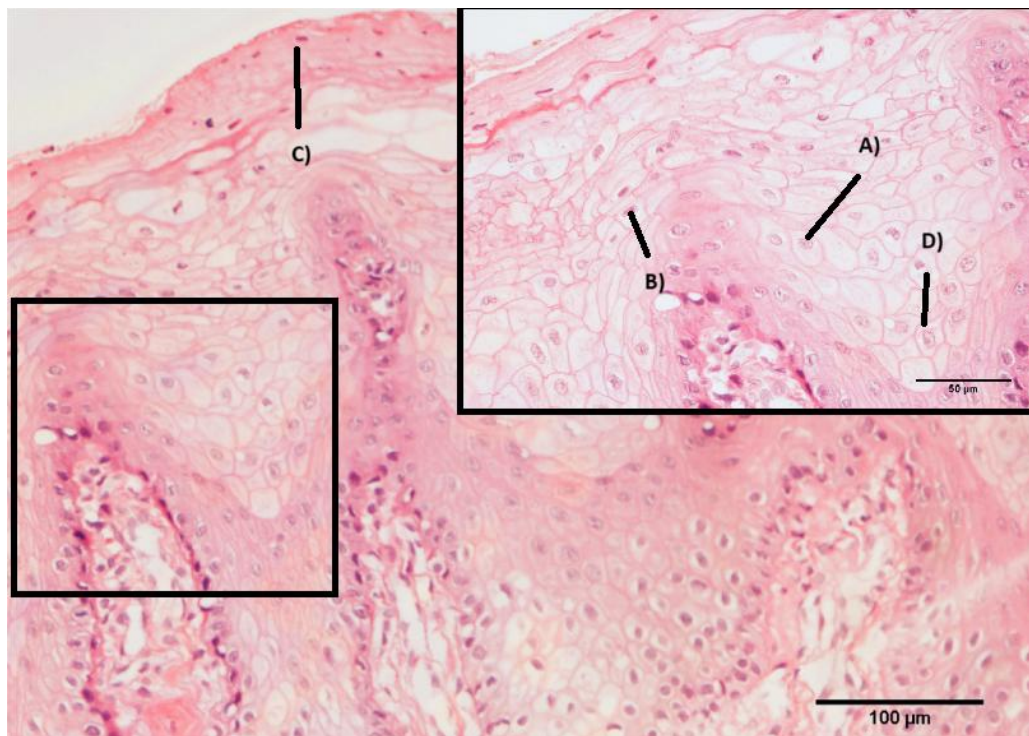


Figura 1. Displasia Epitelial Leve (20x), Cambios Citológicos - C) disqueratosis. En el recuadro de 40x A) Aumento de la relación núcleo-citoplasma B) hiperchromasia D) Variación en la forma y tamaño nuclear

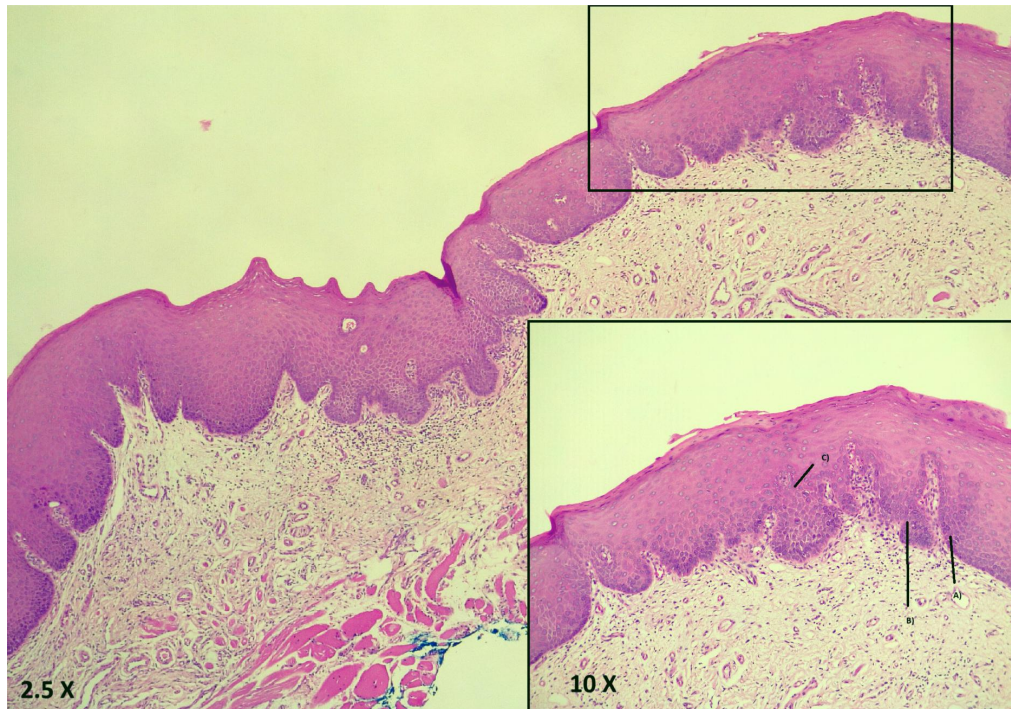


Figura 2. Displasia Epitelial Leve (2.5x) Cambios Arquitecturales con un acercamiento en el recuadro de 10x se observa A) Pérdida de la polaridad de la capa basal B) Procesos epiteliales gotosos y C) Estratificación epitelial irregular

Cortesía del Dr. Adalberto Abel Mosqueda Taylor

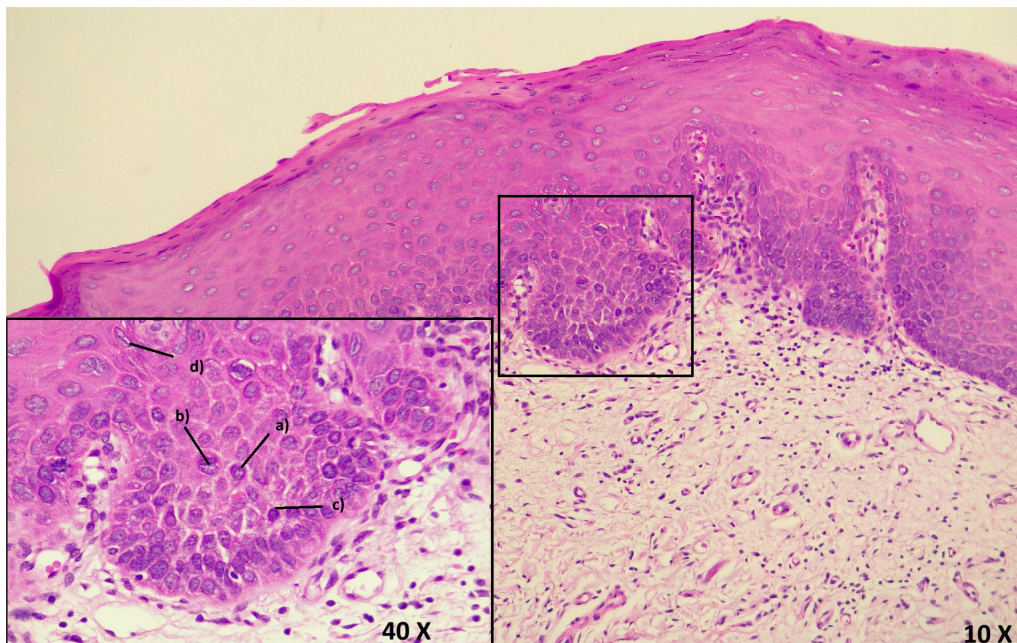


Figura 3. Displasia Epitelial Leve (10x) Cambios Citológicos con un acercamiento en el recuadro de 40x se observa A) Aumento tamaño nuclear, B) Queratinización individual, C) Hiperchromasia, D) Pleomorfismo nuclear

Cortesía del Dr. Adalberto Abel Mosqueda Taylor

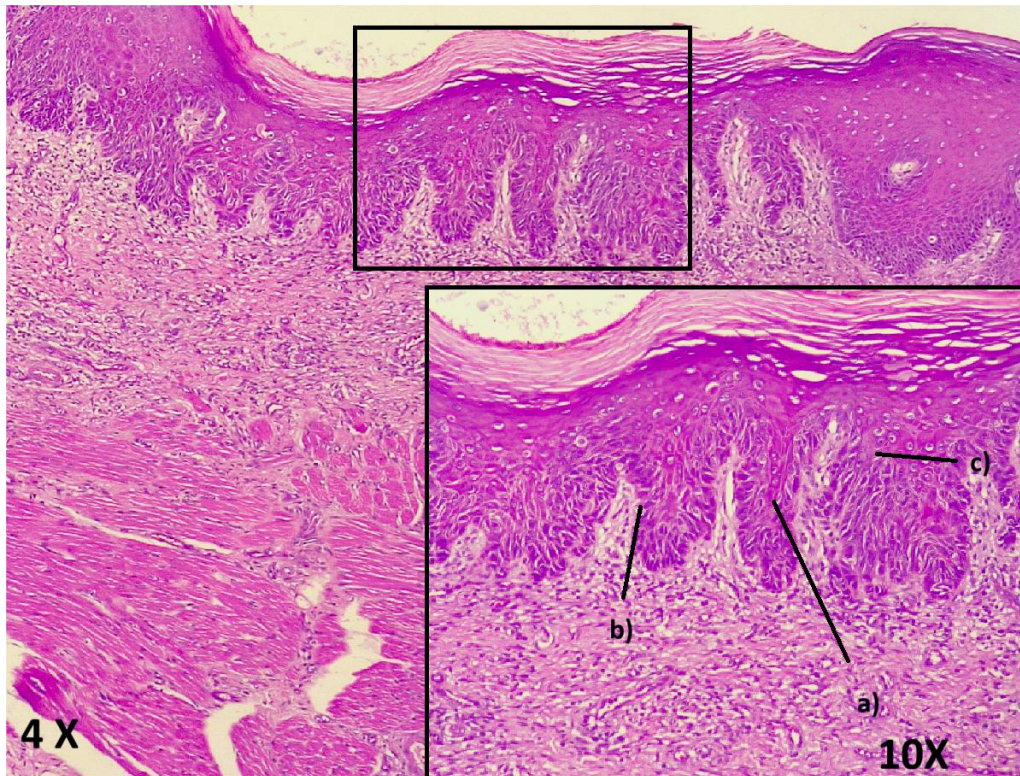


Figura 4. Displasia Epitelial Leve (4x) Cambios Arquitecturales con un acercamiento en el recuadro de 10x se observa A) Pérdida de la polaridad de la capa basal B) Procesos epiteliales gotosos y C) Estratificación epitelial irregular

Cortesía del Dr. Adalberto Abel Mosqueda Taylor

2.1.1. GRADO DE SEVERIDAD DE DISPLASIA EPITELIAL

A lo largo de la historia se han desarrollado diversos sistemas para determinar el grado de displasia epitelial. Aunque difieren en los criterios y el número de grados, todas ellas toman en cuenta los cambios arquitecturales y citológicos presentes. Anteriormente el termino de “displasia epitelial”, “atipia epitelial” y “disqueratosis” se utilizaban indistintamente.

La displasia epitelial, aunque alude a una serie de cambios que pueden avanzar hacia una anaplasia, teóricamente es reversible y no es maligna. Cuando se elimina el estímulo desencadenante subyacente, las alteraciones displásicas pueden desaparecer. Se han propuesto muchos sistemas de clasificación de la displasia epitelial para estandarizar la gravedad de las características displásicas. (1)

El método fotográfico de Smith y Pindborg (1969) utilizaba un sistema de puntuación basado en estándares fotográficos que clasificaba 13 características histológicas como “ausente”, “ligero” o “marcado”, permitiendo una evaluación numérica. (24)

Metha et al. (1971) se enfocaron en identificar cambios histológicos particulares en el epitelio, al detectar la presencia de dos o más características de los criterios de Smith y Pindborg, lo que ayudó a establecer estándares para la evaluación. (25)

Bancozy y Csiba (1979) utilizaron criterios como la estratificación epitelial irregular, el aumento de la densidad de la capa basal y un mayor número de figuras mitóticas, tomando en cuenta pleomorfismo nuclear, hipercromasia, pérdida de polaridad y aumento de la relación núcleo – citoplasma. (26)

La clasificación OMS (1978) se basa en la evaluación de la arquitectura y citología del epitelio (displasia leve, moderada y severa), tomando en cuenta la presencia de anormalidades nucleares y la maduración en las diferentes capas del epitelio, ofreciendo un marco estandarizado para el diagnóstico. (27)

El sistema de Kramer (1980), considera la presencia de displasia si un epitelio presenta al menos dos de los siguientes rasgos: crestas en forma de gota, pérdida de polaridad de las células basales, hiperplasia de la capa basal y/o pérdida de estratificación epitelial. (28)

El sistema de Burkhardt y Maerker (1981) clasifica la displasia de acuerdo a su gravedad en bajo, medio y alto, teniendo en cuenta la hiperplasia de células basales, la pérdida de polaridad de las células basales y el pleomorfismo celular. (29)

Shafer (1983) se enfoca en evaluar la arquitectura y citología del epitelio, tomando en cuenta características como la anormalidad nuclear, la relación núcleo–citoplasma y la maduración celular en las capas epiteliales. Clasifica la displasia como leve, moderada y severa. (30)

Lumermann et al. (1995) establecieron criterios mínimos para el diagnóstico de displasia epitelial oral como leve, moderada y severa. Estos criterios incluyen hiperplasia de células basales, hipercromasia nuclear y pegs de rete en forma de gota. (31)

Neville et al. (1995) consideraron características como la arquitectura epitelial, la pérdida de maduración celular y la anormalidad nuclear, clasificando la lesión como leve, moderada y severa. (32)

Speight et al. (1996) evaluaron la profundidad de los cambios celulares en el epitelio. La asignación de displasia leve corresponde a cambios que sólo afectan las capas más bajas; el grado moderado se considera cuando los cambios afectan la mitad del epitelio; el grado severo corresponde a cambios que afectan las capas superiores. (33)

Kuffer y Lombardi (2002) dividieron en dos categorías: lesiones de riesgo, para aquellas que no muestran displasia histológica y, lesiones precursoras para las que sí la muestran. (34)

Ljubljana (2003) creó su clasificación para las lesiones epiteliales hiperplásicas en laringe y cavidad oral, centrándose en los problemas clínicos e histológicos particulares de estas áreas. Identifica tres grados de neoplasias intraepiteliales (OIN): OIN 1 (leve), OIN 2 (moderada) y OIN 3 (severa o carcinoma in situ). (35)

Brothwell DJ (2003) de la Facultad de Odontología, Universidad de Toronto, tras evaluar 64 secciones de lesiones epiteliales displásicas de acuerdo a una escala de 5 puntos: (36)

0 = Sin displasia

1 = Displasia leve: aumento del número de células en las capas basal y parabasal.

2 = Displasia moderada: espigas bulbosas de la red intersticial con un mayor número de células que muestran hiperchromatismo nuclear y pleomorfismo.

3 = Displasia grave: espigas bulbosas de la red intersticial con un mayor número de células que muestran hiperchromatismo nuclear y pleomorfismo.

4 = Carcinoma in situ: cambios marcadamente atípicos que muestran hiperchromatismo nuclear y pleomorfismo en todo el espesor del epitelio.

El beneficio radica en que, al emplear este sistema y un enfoque distinto de análisis estadístico, los autores evidenciaron que la concordancia entre los observadores tanto internos como externos en la categorización de las lesiones displásicas era constante y poseía una conformidad casi ideal.(36)

En el 2005, la OMS (2005) clasificó la displasia epitelial oral en las categorías histológicas leve, moderada y severa, agregando terminos como hiperplasia y Carcinoma In Situ en esta. La displasia severa presenta alteraciones en toda la capa epitelial, mientras que la leve presenta anomalías nucleares sutiles en la parte basal del epitelio y la media presenta cambios en el tercio medio. (37)

El sistema binario que fue desarrollado por Omar Kujan y colaboradores (2005), tomaba como base los cambios arquitecturales y citológicos que se presentaban en la clasificación de la OMS del 2005, dividiéndolas en dos grupos: de alto y bajo riesgo. Las de alto riesgo corresponden a aquellas lesiones que presentaban más de cuatro datos arquitecturales y cinco citológicos. Se consideraban de bajo riesgo, aquellas lesiones que presentaban menos de cuatro datos arquitecturales y cinco citológicos. Los autores observaron que el 15.1% de las lesiones de bajo riesgo se transformaban en un carcinoma oral de células escamosas, frente al 80% de transformación observada en las de alto riesgo. Este sistema mostró una sensibilidad del 85% y una especificidad del 80%. Dentro de cada grupo, se pueden identificar los niveles de gravedad

como leve, moderado o severo. Este enfoque también reveló diferencias en las evaluaciones entre los observadores.(38)

En 2017, la Organización Mundial de la Salud (OMS) introdujo una clasificación que se basa en un enfoque de tres niveles: leve, moderado y severo, continuando con los criterios que el Dr. Barnes L. propuso para la clasificación de la OMS del 2005, eliminando los términos de “hiperplasia” y “carcinoma in situ”, donde incluye una discusión sobre la posibilidad de utilizar un sistema binario que sugirió Omar Kujan, considerándolo comparable al sistema de la OMS. (28)

En el 2022, la OMS categoriza la displasia epitelial oral en dos categorías: de bajo y alto riesgo, basado en los rasgos histopatológicos que facilitan la reproducibilidad y la consistencia entre los patólogos. Recomienda usar la terminología de “lesiones epiteliales precursoras” y dejando en desuso términos como “neoplasias intraepiteliales”, “lesiones intraepiteliales escamosas” y “carcinoma in situ”. (29)

2.1.2. MARCADORES DE PROLIFERACIÓN CELULAR EN EL DIAGNÓSTICO DE DISPLASIAS EPITELIALES ORALES

Los marcadores de proliferación celular son herramientas auxiliares importantes en el diagnóstico de displasia epitelial oral (DEO), ya que permiten evaluar la actividad proliferativa y el potencial de progresión a un carcinoma. Estos marcadores complementan el diagnóstico histopatológico, proporcionando información adicional para una evaluación más precisa. Existen diversos marcadores útiles para estos fines.

Ki-67 es una proteína de la corteza nuclear (3256 aminoácidos), íntimamente relacionada con la proliferación celular. Se expresa en todas las fases del ciclo celular excepto en G0; en la fase tardía de la mitosis se produce una gran disminución en los niveles de Ki-67. Su expresión se encuentra en capas basales del epitelio oral normal, mientras en DEO y COCE se extiende a las capas suprabasales y espinosas. (31) Existen 2 isoformas de Ki-67, con pesos moleculares de 345 y 395 kDa. La proteína tiene una vida media de 1 - 1.5 horas.

Displasia Epitelial Leve (n=10). La expresión de Ki-67 es detectada y localizada en el estrato del epitelio basal.

Displasia Epitelial Moderada (n=10). La expresión de Ki-67 es detectada y localizada en los estratos del epitelio basal y parabasal.

Displasia Epitelial Severa (n=10). La expresión de Ki-67 es detectada y localizada en los estratos del epitelio basales, parabasales y espinosos. (44)

Mcm2 (proteína de mantenimiento minicromosómica 2) es una proteína esencial para la replicación del ADN y la iniciación del ciclo celular. Forma parte del complejo MCM, que es crucial para la protección de las células contra el estrés replicativo durante la fase S del ciclo celular, expresándose en G0 y G1 temprana. Su expresión en la DEO es significativamente más alta (superior a Ki 67), y representa la capacidad de proliferación permitida por la célula, durante la fase G1 del ciclo celular. (45)

La histona H2AX fosforilada (γ -H2AX) variante de la histona H2A juega un papel en la respuesta al daño del ADN. Su fosforilación en el residuo Ser139 (formando γ H2A.X) es una de las primeras respuestas a las rupturas de doble cadena en el ADN, facilitando la reparación del ADN. Está implicada en la regulación de la apoptosis. La sobreexpresión en COCE se ha relacionado con la progresión tumoral. (46)

La ciclina D1 regula la progresión del ciclo celular, durante la transición de la fase G1 a S. Cuando se sobreexpresa es un protooncogeno que puede acortar la fase G1 y promover la proliferación celular anormal. Su expresión incrementa considerablemente de acuerdo al grado de DEO, sugiriendo un papel en la progresión del cáncer oral. (47)

El antígeno nuclear de células proliferativas (PCNA) es una proteína nuclear de 36 kDa que actúa como cofactor de la ADN polimerasa δ . Tiene un papel relevante en la síntesis de ADN, reparación del ADN, progresión del ciclo celular y proliferación celular. En DEO, los índices de marcaje varían entre 17.4% y 34.5%. (48)

La proteína p53 es un supresor tumoral que regula el ciclo celular, deteniéndolo en la fase G1/S para permitir la reparación del ADN dañado. La pérdida de su función puede llevar a una proliferación descontrolada y acumulación de mutaciones. (35) La expresión anormal se observa especialmente por encima de la capa basal. En displasias leves su expresión generalmente es baja, e incrementa en los grados moderado y severo. (49)

P16 es un miembro de la familia INK 16 de los inhibidores de CDK, el cual bloquea la entrada de las células a la fase G1 del ciclo celular mediante la unión a cinasas dependientes de ciclina D. Inactiva mediante fosforilación al gen de Retinoblastoma (Rb), actuando como regulador negativo de la proliferación celular. (50) En el epitelio normal o displasias leves, el grado de expresividad es mayor que en las displasias severas. (17)

2.1.3. CORRELACIÓN CLÍNICA ENTRE LAS DISPLASIAS EPITELIALES ORALES Y LOS DESÓRDENES ORALES POTENCIALMENTE MALIGNOS

El concepto de "precancer" fue introducido en 1805 cuando un panel de médicos europeos sugiere que al inicio de enfermedades benignas se puede desarrollar malignidad a lo largo del tiempo. Los Desórdenes Orales Potencialmente Malignos (DOPM), están asociados con el riesgo de que ocurra el desarrollo de un cáncer oral. El primer trabajo para clasificar los Desórdenes Orales Potencialmente Malignos fue en el año 2005 en Londres, que incluía: Leucoplasia, Eritroplasia, Leucoplasia Verrucosa Proliferativa, Liquen Plano, Fibrosis Oral Submucosa, Lesiones reversibles por fumar en el paladar, Lupus eritematoso, epidermólisis bulosa, Disqueratosis congénita. (52)

Los desórdenes orales potencialmente malignos (OPMD) son un grupo de diversas lesiones asociadas con un mayor riesgo de transformación maligna a un cáncer invasivo. Su diagnóstico inicial es por la exploración clínica y el diagnóstico definitivo está determinado por la biopsia y el estudio histopatológico. Se estima que su prevalencia es de 4,5% con variaciones geográficas. La leucoplasia, liquen plano, lesiones liquenoides orales, fibrosis submucosa oral y eritroplasia son algunas de las más comunes que se encuentran en la práctica clínica. Siendo la eritroplasia la que suele estar mas relacionada con un grado de severidad severa. (53)

La leucoplasia, es el desorden potencialmente maligno más comúnmente visto. Su primer reporte fue en 1877, donde el término se aplicó a cualquier lesión blanca que se presentará en la cavidad oral. (54) Actualmente es definida como una placa blanca, irreversible y no raspable que conlleva un riesgo cuestionable de transformarse en cáncer, siendo asociada al tabaquismo, alcohol o nuez de areca. Clínicamente pueden ser clasificadas de acuerdo a sus características de superficie y morfología, puede ser homogénea en apariencia y lisa, blanca, superficie plana y con bordes bien delimitados, normalmente es asintomática. (55) Y no homogénea la cual se clasifica en 3:

- Leucoplasia Moteada: Lesión blanca predominante con áreas pequeñas de eritema, manchas en forma de puntos o parches irregulares más grandes, también conocida anteriormente como Eritroleucoplasia.
- Leucoplasia Nodular: Se presenta como una estructura polipoide exofítica redondeada y compuesta por superficies eritematosas y leucoplásicas.

- Leucoplasia Verrucosa: Presenta una elevada, proliferativa, corrugada o arrugada superficie. (56)

En 1911, Queyrat describió una lesión precancerosa el glande del pene definida, de color rojo brillante y aterciopelada la cual denominó “eritroplasia” (57) el cual se acuñó después como eritroplaquia, definida actualmente como una lesión oral potencialmente maligna de la cavidad oral que presenta una placa roja que no puede ser diagnosticada como alguna otra lesión definible. Ocurre comúnmente en la sexta y séptima década de la vida sin distinción de género. Los signos y síntomas son una mancha roja ardiente, malestar, hormigueo y sensibilidad al tacto, bebidas calientes o comidas picantes, una mancha roja localizada con márgenes bien definidos. (58)

Recientemente, en el año 2021, se incorporaron a este grupo las lesiones orales causadas por el VPH. Entre ellas se encuentran las verrugas orales asociadas al VPH tipo 2, caracterizadas por la presencia frecuente de coilocitos en estudios histopatológicos; los papilomas escamosos, relacionados con los tipos 6 y 11 de VPH y la hiperplasia epitelial multifocal, conocida anteriormente como enfermedad de Heck, asociada al VPH tipo 13 y 32. (59)

Los desordenes orales potencialmente malignos tienen un riesgo a malignizarse, teniendo una relación con el diagnostico histopatológico de una displasia epitelial oral, la cual puede indicar cambios arquitecturales y citológicos. Sin embargo, pueden existir desordenes orales sin expresar un grado de displasia epitelial, los cuales suelen reportarse con ausencia de esta; siendo común en lesiones fibrosas o leucoplasias. (60)

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La displasia epitelial oral se considera como una condición precursora del cáncer oral de células escamosas, el tipo más común de cáncer de cabeza y cuello. Su diagnóstico oportuno y preciso resulta fundamental para un manejo adecuado y un pronóstico favorable. En este contexto, los Cirujanos Dentistas desempeñan un rol clave, ya que son el primer filtro para la identificación clínica de lesiones orales que puedan presentar un grado de displasia, lo que les permite referir a los pacientes a especialistas en patología bucal y generar un diagnostico, para dar un manejo y seguimiento adecuado, con el fin de prevenir la evolución de estas lesiones hacia un Carcinoma Oral de Celulas Escamosas. Sin embargo, los cirujanos dentistas enfrentan una dificultad en la identificación de estas lesiones, siendo en su mayoría por falta de formación en el diagnóstico clínico.

IV. JUSTIFICACIÓN

La displasia epitelial oral es una lesión precursora con el potencial de evolucionar a un carcinoma de células escamosas, lo que destaca la importancia de un diagnóstico oportuno y preciso. No obstante, la falta de consenso en los criterios para evaluar la severidad de esta condición ha generado discrepancias significativas en su diagnóstico, dificultando un manejo adecuado de seguimiento para los pacientes. Ante esta problemática, es crucial identificar los sistemas de clasificación más utilizados, como el sistema de tres grados y el sistema binario, ya que su aplicación mejora la precisión diagnóstica y el manejo de estas lesiones, lo que permite prevenir su progresión hacia un COCE.

V. HIPÓTESIS

No aplica por ser un estudio descriptivo y observacional.

VI. OBJETIVOS

6.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar las características histopatológicas de las lesiones diagnosticadas con displasia epitelial oral, procedentes de un centro privado de la Ciudad de México, las cuales fueron diagnosticadas con el sistema de 3 grados de la Organización Mundial de la Salud, comparando el grado de estas con el sistema binario actualizado por la OMS del año 2022, observando las diferencias en los grados de severidad entre ambos sistemas.

6.2. OBJETIVO ESPECIFICO

- ✓ Evaluar las características histopatológicas de las lesiones bajo el sistema binario de la Organización Mundial de la Salud del 2022.
- ✓ Comparar los diferentes grados de severidad entre los sistemas de clasificación tradicional con el cual fue diagnosticado por el centro de atención privado y binario.

VII. METODOLOGÍA

7.1. TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio observacional, descriptivo y comparativo. Se obtuvieron los registros clínicos e histopatológicos de un centro de diagnóstico privado en la ciudad de México. Los casos con diagnóstico histopatológico de displasia epitelial oral, fueron confirmados mediante la revisión de laminillas teñidas con hematoxilina y eosina por los especialistas en patología bucal los Drs. Ciro Dantas Soares y Juan Carlos Cuahtémoc Hernández Guerrero, los cuales indicaron que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos en el estudio.

7.2. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Diez casos preseleccionados de displasia epitelial oral, a partir de un total de catorce casos diagnosticados previamente.

7.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Casos con diagnóstico histopatológico de displasia epitelial oral, confirmados mediante la revisión de laminillas teñidas con hematoxilina y eosina.

7.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Casos que en la revisión de la laminilla con hematoxilina y eosina no contara con tejido suficiente, que permitiera corroborar el diagnóstico de displasia epitelial.

7.5. MATERIALES

- 10 laminillas preseleccionadas con diagnóstico de displasia epitelial.
- LAKWAR Microscopio.
- Cámara fotográfica de alta resolución, modelo CANON incorporada al microscopio.
- Lap top HP Core 17 para registro de datos.

7.6 . METODOLOGÍA

1. Se realizó un entrenamiento del alumno tesista para el reconocimiento y descripción de cambios epiteliales en tejido de la mucosa oral, de dos semanas en la observación de laminillas con diferentes tipos de alteraciones en el epitelio, incluyendo displasias epiteliales de casos de los Drs. Ciro Dantas Soares y Juan Carlos Cuauhtémoc Hernández Guerrero. Con el fin de identificar los cambios arquitecturales y citológicos específicos éstas últimas, al igual que los cambios en los diferentes tercios de grosor del epitelio.
2. En la preselección se observaron 14 laminillas con diagnóstico de displasia epitelial oral, en dos sesiones. Durante estas , se empleó un microscopio de alta resolución modelo LAKWAR, observando en diferentes campos de enfoque. En la revisión inicial de las laminillas teñidas con hematoxilina y eosina, se excluyeron 4 casos que no contaban con tejido suficiente para corroborar el diagnóstico. Esta revisión fue realizada bajo la asesoría de los Drs. Ciro Dantas Soares y Juan Carlos Cuauhtémoc Hernández Guerrero.
3. En las laminillas seleccionadas ya contaban con un diagnóstico histopatológico previo por parte del centro de atención privado, el cual utilizó el sistema de tres grados de la OMS. Para el tema de interés de este estudio, se observó cada una de las laminillas y, bajo la asesoría de los Drs., se determinó su grado de severidad utilizando el sistema binario de la OMS del año 2022.
4. Se realizó el registro fotográfico con una cámara fotográfica de alta resolución, modelo CANON, la cual estaba conectada directamente al microscopio LAKWAR para capturar imágenes en campos de 10x, 20x y 40x. Las imágenes fueron almacenadas y organizadas en una laptop HP Core 17, utilizando el software LEICA ICC50 E.
5. Durante las sesiones de revisión, surgió un debate sobre el diagnóstico de un caso clasificado como displasia moderada, ya que las conclusiones indicaban que, aunque se había diagnosticado utilizando el sistema de tres grados, presentaba características más compatibles con displasia severa. Ante esta discrepancia, se decidió realizar una tinción con el marcador Ki-67, debido a su capacidad para reflejar la tasa de proliferación celular, siendo un antígeno monoclonal que reconoce un antígeno nuclear expresado en células en proliferación (44,45), lo cual lo hace ideal para evaluar la actividad proliferativa en los casos de displasia, proporcionando un diagnóstico diferencial más preciso y, por ende, más confiable. Asimismo se realizó tinción de otra laminilla la cual había sido diagnosticada con displasia severa, con el fin de establecer un parámetro comparativo para su evaluación.

6. Posteriormente con las laminillas teñidas con Ki-67, se realizaron una serie de fotografías de estos casos en un campo de 20x y 40x de las zonas mas representativas, capturandolas con el microscopio LAKWAR, para posteriormente transferir la imagen al programa ImageJ para realizar el conteo celular, para la recolección de los datos, se calculó el porcentaje de expresión que se obtuvo dividiendo el número de núcleos positivos entre el total de núcleos celulares multiplicado por cien, obteniendo así el porcentaje de expresividad en ambos casos.

7.6. VARIABLES DE ESTUDIO Y ELABORACIÓN DE LA BASE DE DATOS

La base de datos se realizó mediante Excel. Se registraron las variables: grado de severidad de la displasia con el cual fueron diagnosticados por el centro de diagnóstico privado usando el sistema de tres grados de la Organización Mundial de la Salud, y el grado de severidad que se obtuvo empleando en este estudio el sistema binario de la OMS de 2022. Aunque la edad, el sexo y el sitio anatómico no fueron variables estrictas de inclusión o exclusión, se tomaron en cuenta en aquellos casos donde la información estuvo disponible.

VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis se centró en las frecuencias y porcentajes de las variables evaluadas, que incluyeron el sexo, la edad, el diagnóstico clínico en aquellos donde esta información estaba disponible y el lugar anatómico de cada caso.

Las variables de sexo y edad fueron consideradas como factores descriptivos, aunque no se utilizaron como criterios estrictos de inclusión o exclusión. Estas variables se registraron y analizaron únicamente en los casos en los que se disponía de la información. En cuanto al diagnóstico clínico, se utilizó la información disponible en los registros médicos y se clasificaron las lesiones como leucoplasia, carcinoma epidermoide, entre otros. El lugar anatómico también fue relevante, ya que se registraron las localizaciones de las lesiones, como el borde lateral de la lengua o el piso de la boca, lo que permitió observar su distribución según la ubicación.

Los resultados se analizaron mediante la frecuencia de cada categoría dentro de las variables evaluadas, y se calcularon los porcentajes correspondientes para proporcionar una visión clara de la distribución de los casos. Este enfoque permitió comparar la concordancia y las posibles

discrepancias entre los sistemas de tres grados y binario de la OMS, así como examinar la relación entre los diagnósticos clínicos y el lugar anatómico de las lesiones.

IX. CONSIDERACIONES BIOÉTICAS

De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, esta investigación se considera sin riesgo (categoría I), ya que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no se realizó ninguna intervención o modificación en las variables.

X. RESULTADOS

En este estudio, se analizaron 10 casos de Displasia Epitelial Oral diagnosticados según los criterios del sistema de tres grados y el sistema binario de la Organización Mundial de la Salud. (Tabla 1).

Que muestra 8 de los 10 casos correspondieron al sexo femenino. Con un rango de 35 a 66 años. El lugar anatómico más frecuente fue la lengua, presente en 8 de los casos.

En cuanto a las características histológicas, el patrón de cambios en el grosor del tejido se presento de la siguiente forma: 3 casos presentaron un cambio en el tercio inferior del epitelio (Figura 1 -5), 4 casos en dos tercios del espesor del epitelio (Figura 6 - 11), 3 casos en el estrato espinoso (Figura 15 - 21). Morfológicamente, el caso 9 (Figura 20) presentó coilocitos en la capa suprabasal.

TABLA 1. Variables de los casos de Displasia Epitelial Oral

Caso	Sexo	Edad	Diagnóstico Clínico Inicial	Lugar Anatómico	Diagnostico Histopatologico con Sistema 3 Grados(OMS)	Diagnostico Histopatologico con Sistema Binario (OMS, 2022)
1	NE	NE	Leucoplasia	Borde Lateral Lengua	Leve	Bajo Grado
2	Femenino	62 años	NE	Borde Lateral Lengua	Leve	Bajo Grado
3	Femenino	35 años	Leucoplasia	Borde Lateral Lengua	Leve	Bajo Grado
4	Femenino	NE	Carcinoma Epidermoide	Piso de Boca	Moderada	Alto Grado
5	Masculino	75 años	Cáncer de Lengua	Borde Lateral Lengua	Moderada	Alto Grado
6	Femenino	35 años	Ránula	Lengua	Moderada	Alto Grado
7	Femenino	40 años	Leucoplaquia	Lengua	Moderada	Alto Grado
8	Femenino	66 años	Carcinoma Epidermoide	Borde Lateral Lengua	Severa	Alto Grado
9	Femenino	40 años	NE	Borde Lateral Lengua	Severa	Alto Grado
10	Femenino	61 años	NE	Piso de Boca	Severa	Alto Grado

NE = No Encontrado*

3 de los 10 casos corresponden a displasias con un grado de severidad de bajo grado, de acuerdo a los criterios de la OMS del 2022.

El caso 7 (Figura 12 - 13) clasificado como displasia moderada, por el sistema de tres grados, presentaba características más compatibles con displasia severa. Ante esta discrepancia, se decidió realizar una tinción con el anticuerpo monoclonal Ki-67, que reconoce un antígeno nuclear expresado en células en proliferación. (68,69,73) Asimismo se realizó tinción de otra laminilla correspondiente al caso 8 (Figura 17 - 18) Con diagnóstico de displasia severa, con el fin de establecer un parámetro comparativo. Obteniendo un porcentaje para el caso 7 de 48% (Figura 14) de expresividad y para el caso 8 de 41%. (Figura 19)

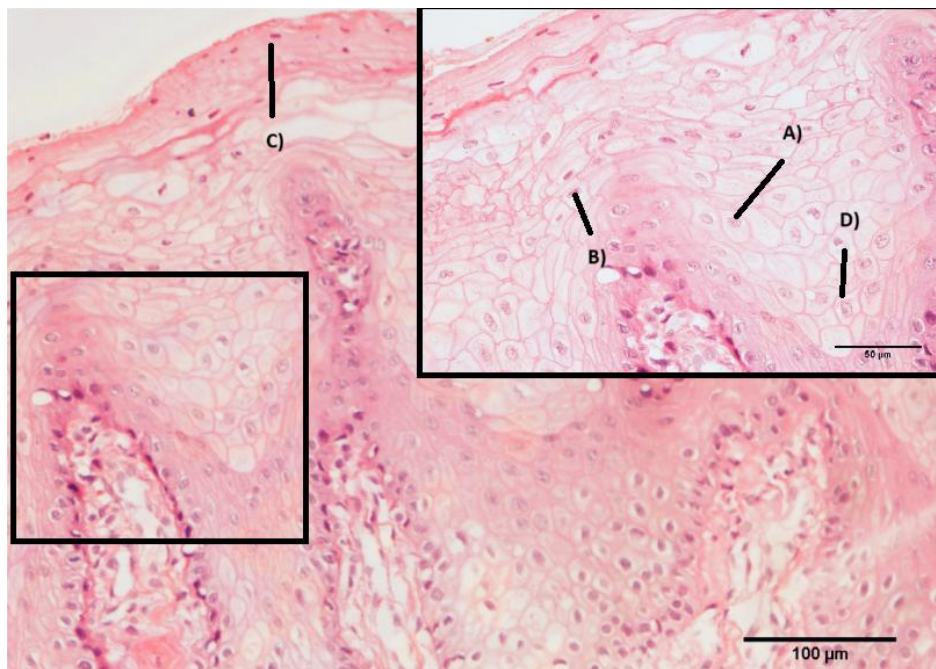


Figura 1. Caso 1: Displasia Epitelial Leve (20x), Cambios Citológicos - C) disqueratosis. En el recuadro de 40x A) Aumento de la relación núcleo-citoplasma B) hiperchromasia D) Variación en la forma y tamaño nuclear

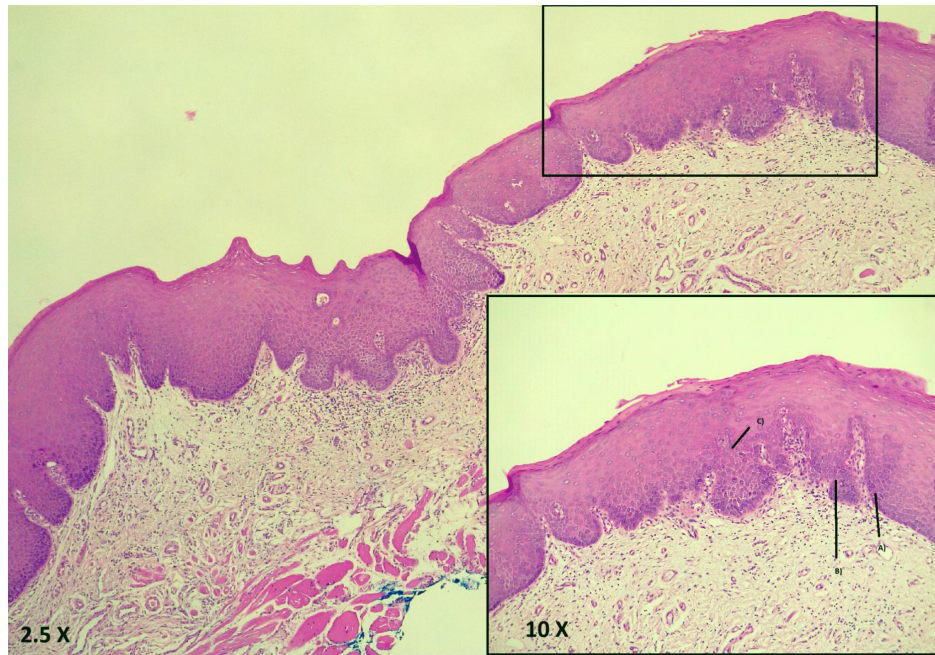


Figura 2. Caso 2: Displasia Epitelial Leve (2.5x) Cambios Arquitecturales con un acercamiento en el recuadro de 10x se observa A)Pérdida de la polaridad de la capa basal B)Procesos epiteliales gotosos y C)Estratificación epitelial irregular

Cortesía del Dr. Adalberto Abel Mosqueda Taylor

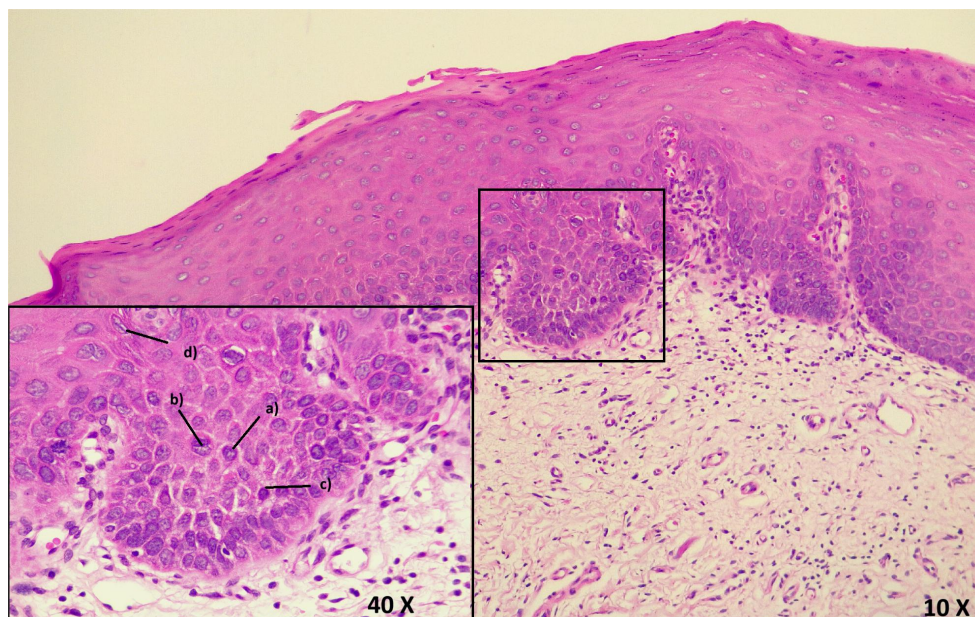


Figura 3. Caso 2: Displasia Epitelial Leve (10x) Cambios Citológicos con un acercamiento en el recuadro de 40x se observa A) Aumento tamaño nuclear, B) Queratinización individual, C) Hiperchromasia, D)Pleomorfismo nuclear

Cortesía del Dr. Adalberto Abel Mosqueda Taylor

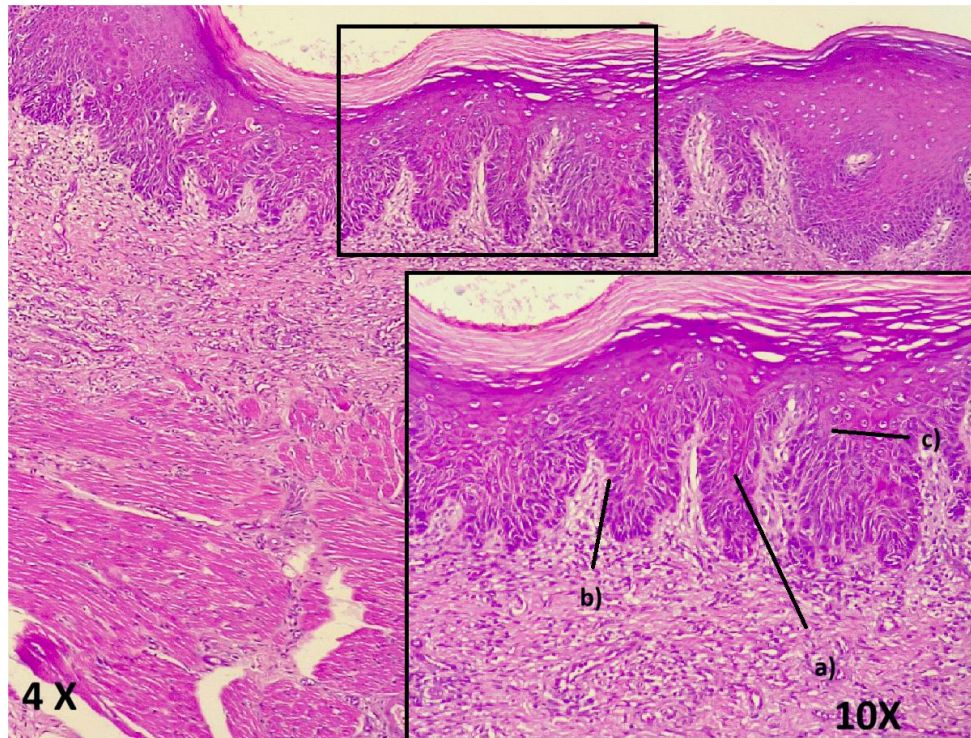


Figura 4. Caso3: Displasia Epitelial Leve (4x) Cambios Arquitecturales con un acercamiento en el recuadro de 10x se observa A)Pérdida de la polaridad de la capa basal B)Procesos epiteliales gotosos y C)Estratificación epitelial irregular

Cortesía del Dr. Adalberto Abel Mosqueda Taylor

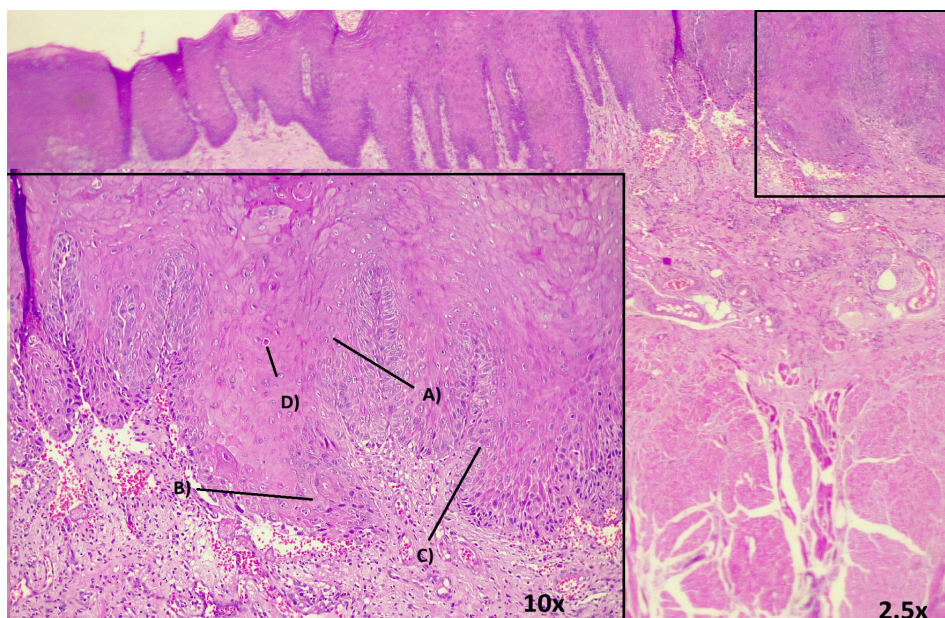


Figura 5. Caso 3, Displasia Epitelial Leve (10x) Cambios Citológicos con un acercamiento en el recuadro de 40x se observa A) Aumento tamaño nuclear, B) Aumento relación núcleo:citoplasma, C) Hiperchromasia, D)Pleomorfismo nuclear

Cortesía del Dr. Adalberto Abel Mosqueda Taylor

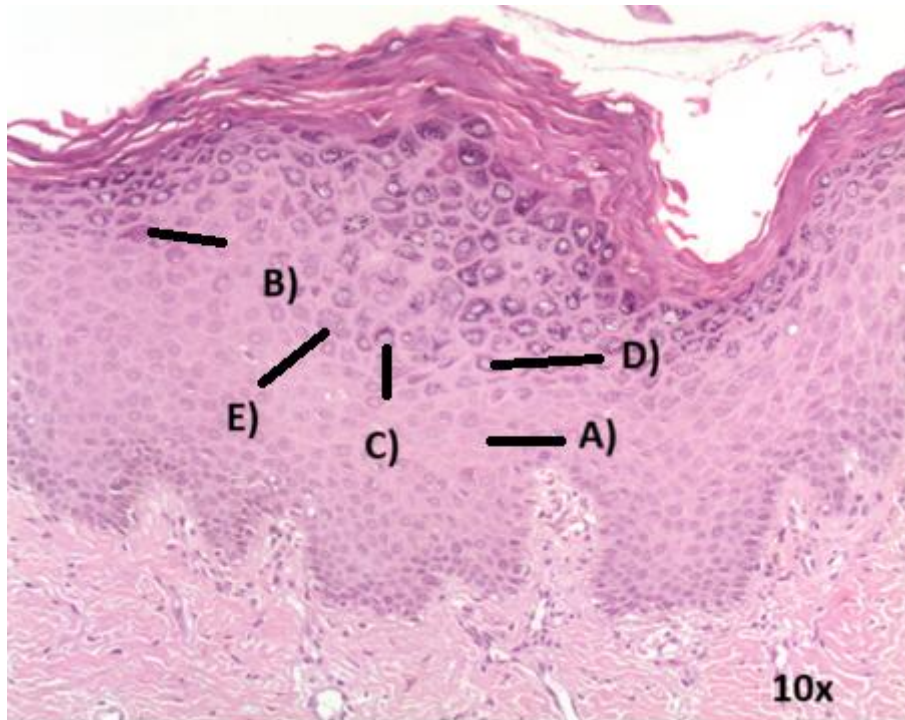


Figura 6. Caso 4: Displasia Epitelial Moderada (10x) se observa A) Estratificación epitelial irregular B) Hiper cromatismo C) Aumento relación núcleo : citoplasma D) Aumento de tamaño nuclear E) Pleomorfismo celular

Cortesía del Dr. Adalberto Abel Mosqueda Taylor

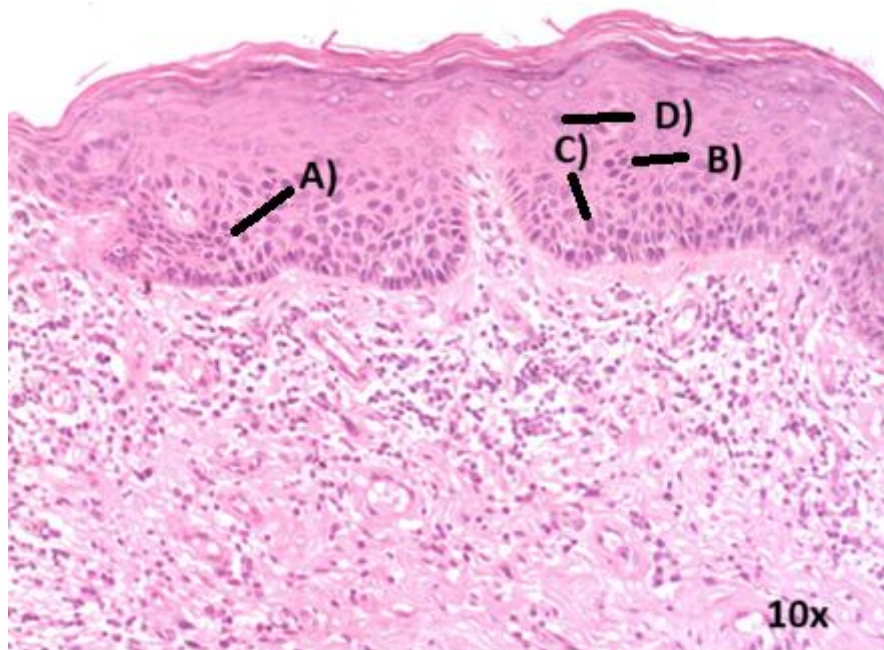


Figura 7. Caso 5: Displasia Epitelial Moderada (10x) Se observa A) Pérdida de la polaridad de la capa basal B) Estratificación epitelial irregular C) Variación anormal en la forma nuclear D) Pleomorfismo celular

Cortesía del Dr. Adalberto Abel Mosqueda Taylor

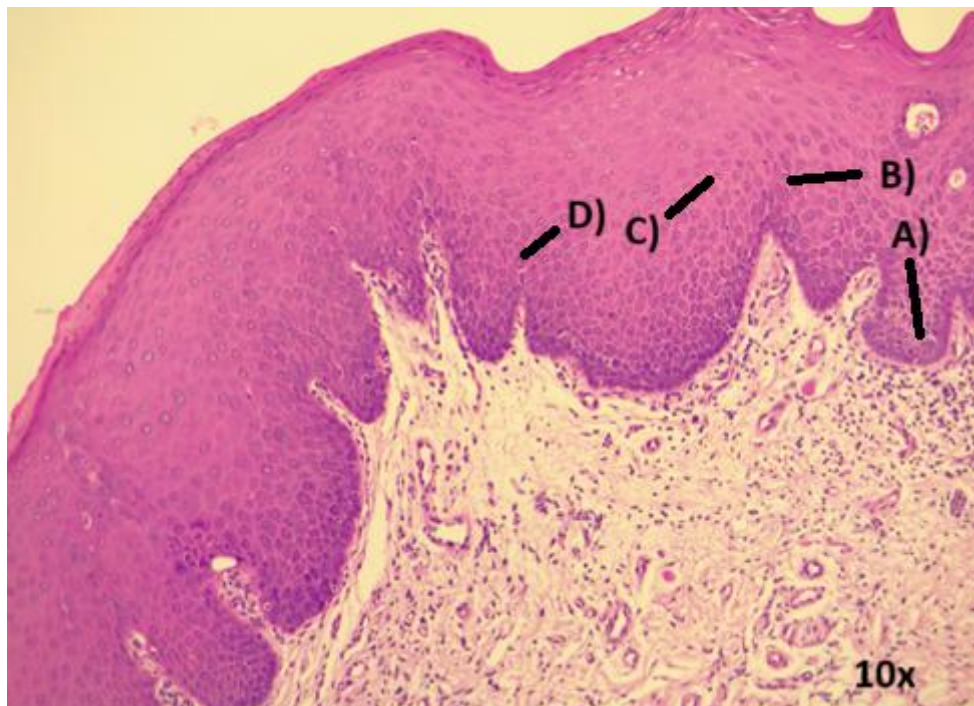


Figura 8. Caso 6: Displasia Epitelial Moderada (10x) Se observa A) Pérdida de la polaridad de la capa basal B) Estratificación epitelial irregular C) Aumento tamaño nuclear D) Hiperchromatismo nuclear
Cortesía del Dr. Adalberto Abel Mosqueda Taylor

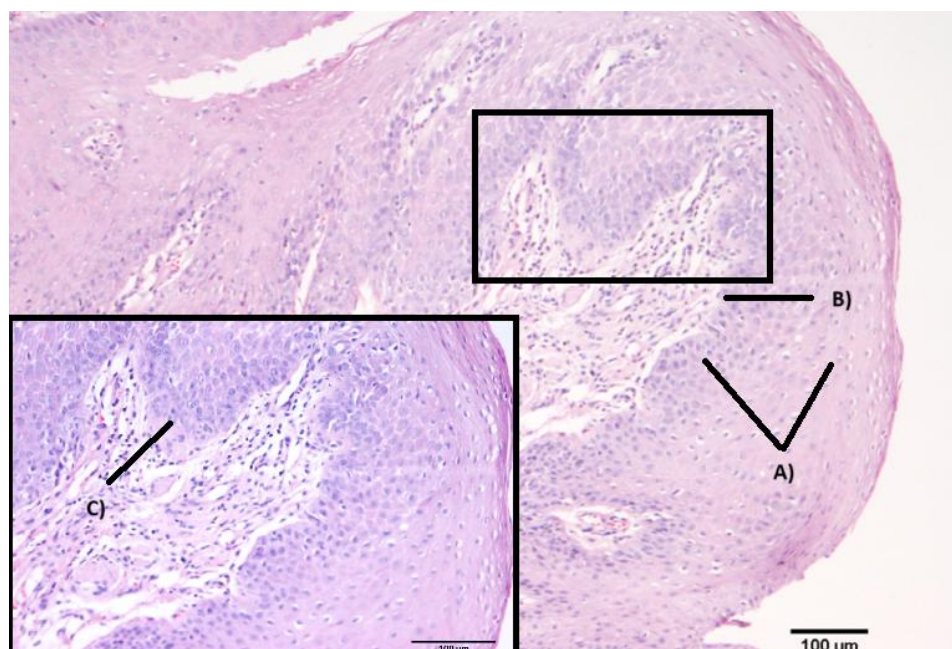


Figura 9. Caso 7, Displasia Epitelial Moderada (4x), Cambios Arquitecturales - A)Estratificación epitelial irregular, B) Pérdida de la polaridad de la capa basal, en el recuadro de aumento de 10x se observa C) Crestas epiteliales bulbosas

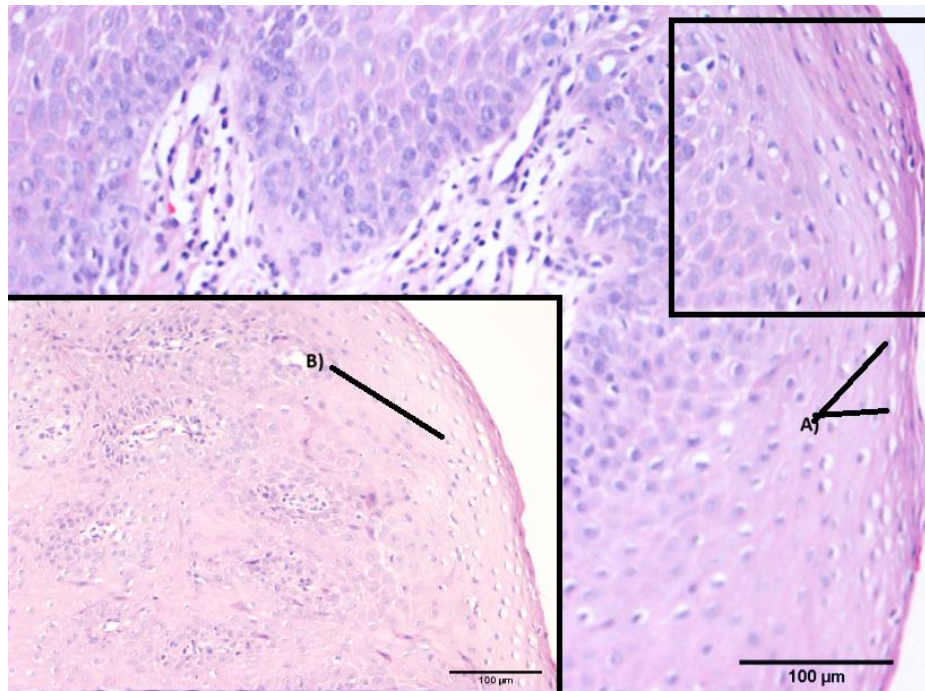


Figura 10. Caso 7, Displasia Epitelial Moderada (10x) Cambios Arquitecturales: A) Aumento en el número de figuras mitóticas, en el recuadro de 20x B) Figuras mitóticas en el estrato espinoso

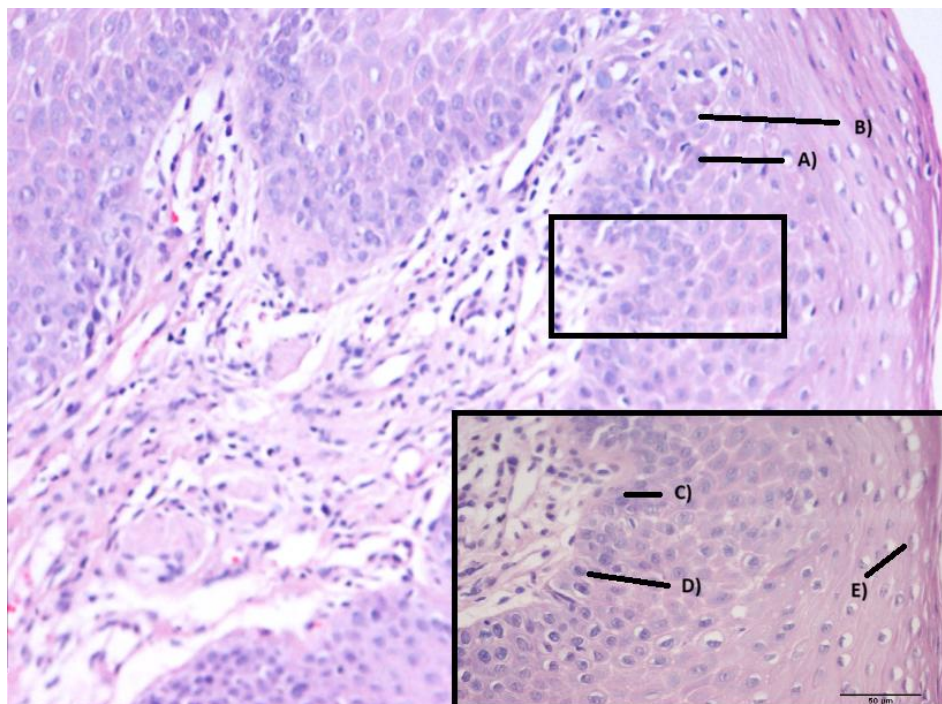


Figura 11. Caso 7, Displasia Epitelial Moderada (20x), Cambios Citológicos: A) Aumento tamaño nuclear, B) Aumento relación Núcleo : Citoplasma, en el recuadro de 40x, C) Hiperchromasia, D)Pleomorfismo nuclear E) Figuras Mitóticas Anormales

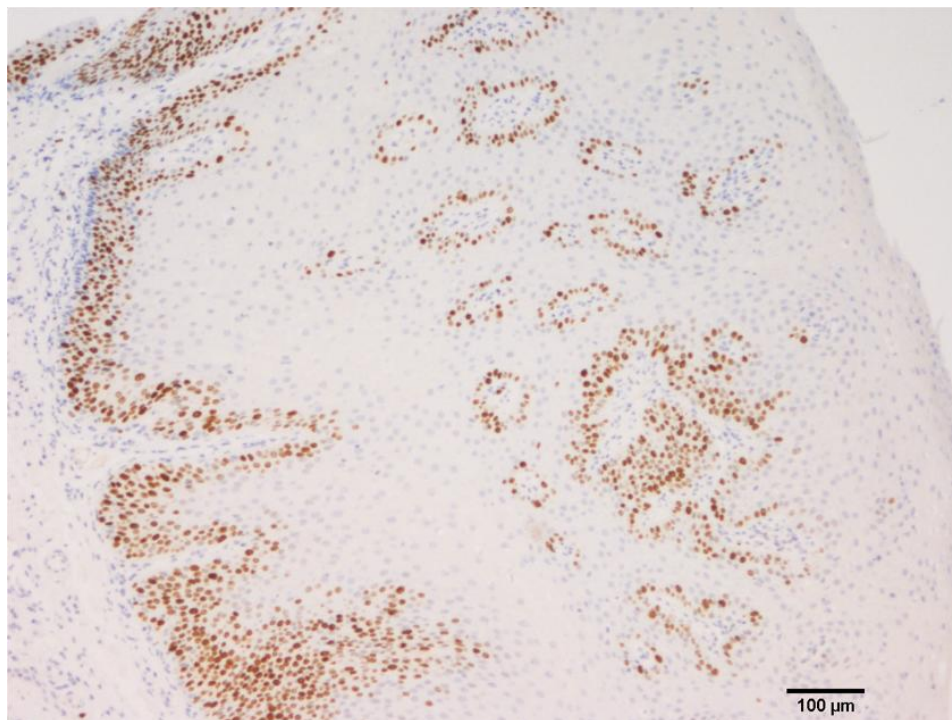


Figura 12. Caso 7, Displasia Epitelial Moderada (10x), Marcador Ki67. Expresión en estrato basal y parabasal.

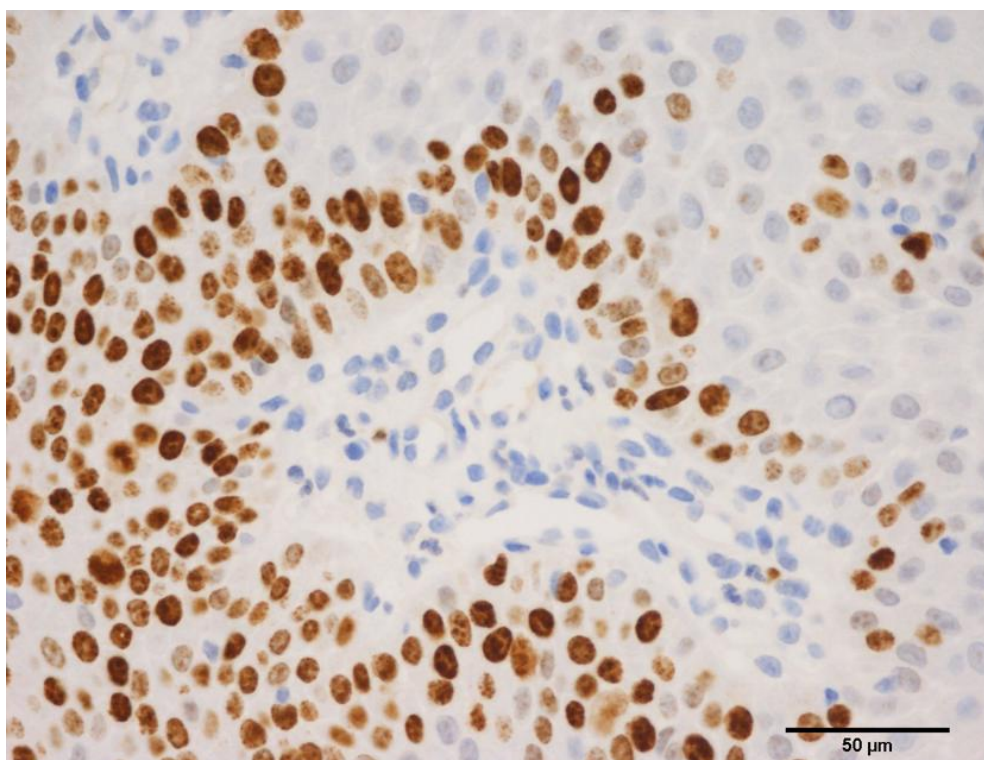


Figura 13. Caso 7, Displasia Epitelial Moderada (40x), Marcador Ki67

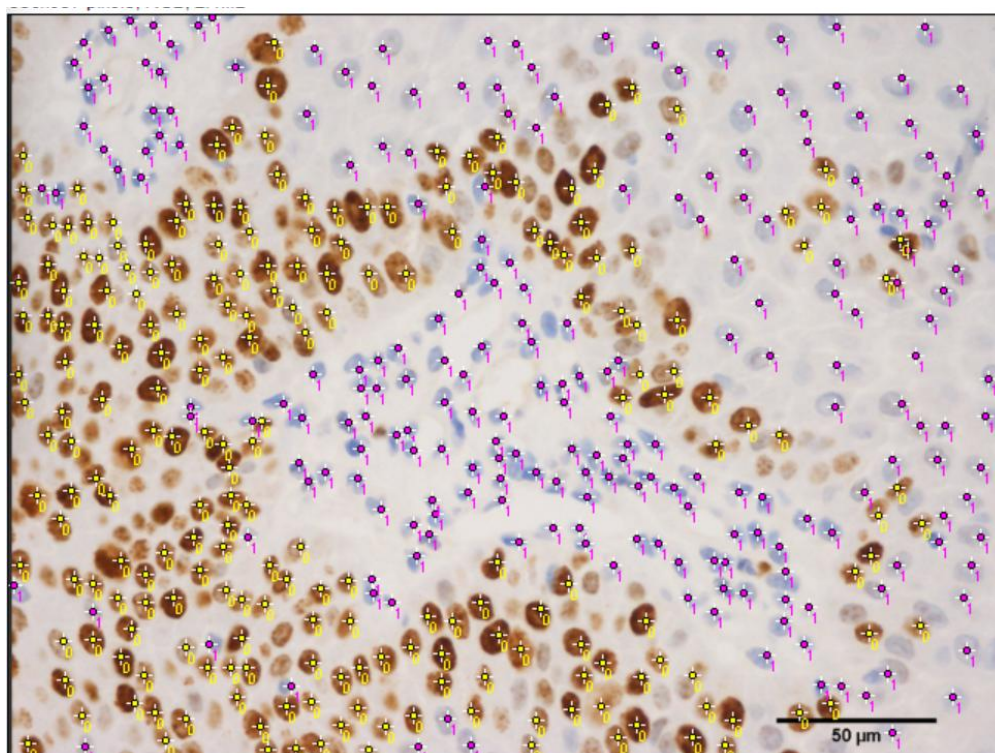


Figura 14. Caso 7, Displasia Epitelial Moderada (40x), Marcador Ki67, conteo celular con programa ImageJ, con un número de expresividad positiva de 220 células arrojando un porcentaje de expresividad de 48% en el campo observado.

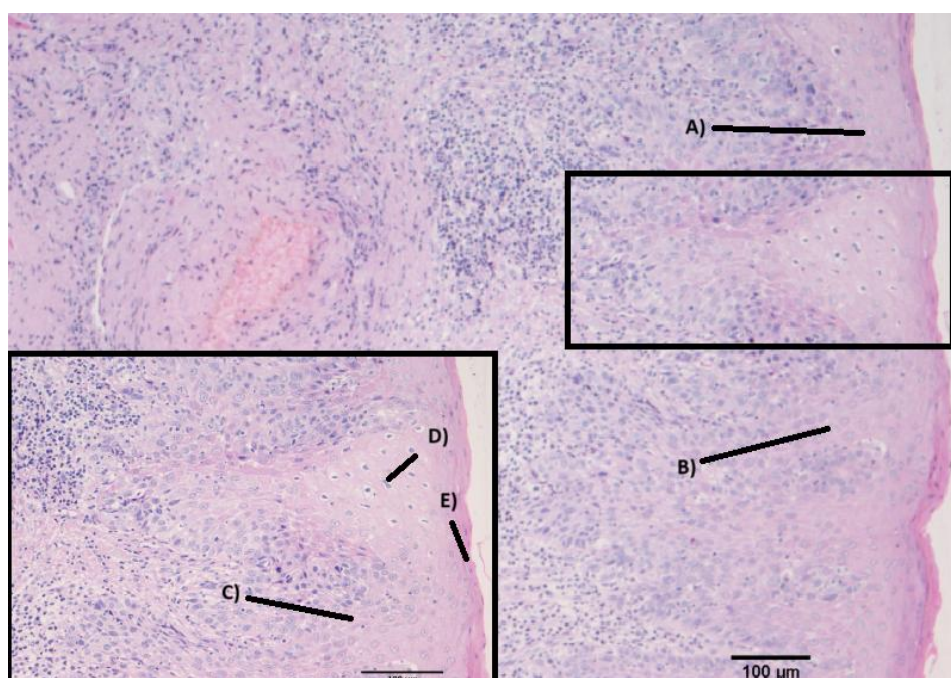


Figura 15. Caso 8: Displasia Epitelial Severa (10x) Cambios Arquitecturales: A)Estratificación epitelial irregular, B)Pérdida de la polaridad de la capa basal, en el recuadro de 20x C)Procesos epiteliales bulbosos D)Aumento en el número de figuras mitóticas, E)Disqueratosis

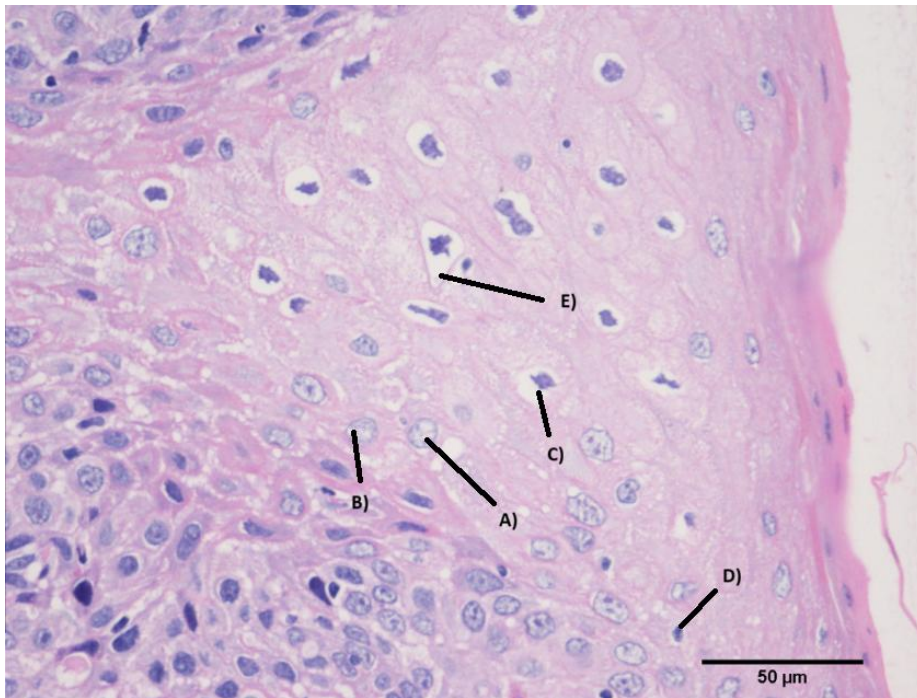


Figura 16. Caso 8: Displasia Epitelial Severa (40x) Cambios Citológicos: A)Variación anormal en la forma nuclear B) Variación anormal en el tamaño nuclear C) Aumento proporción nucleocitoplasmática, D) Hiperchromasia, E)Variación forma celular

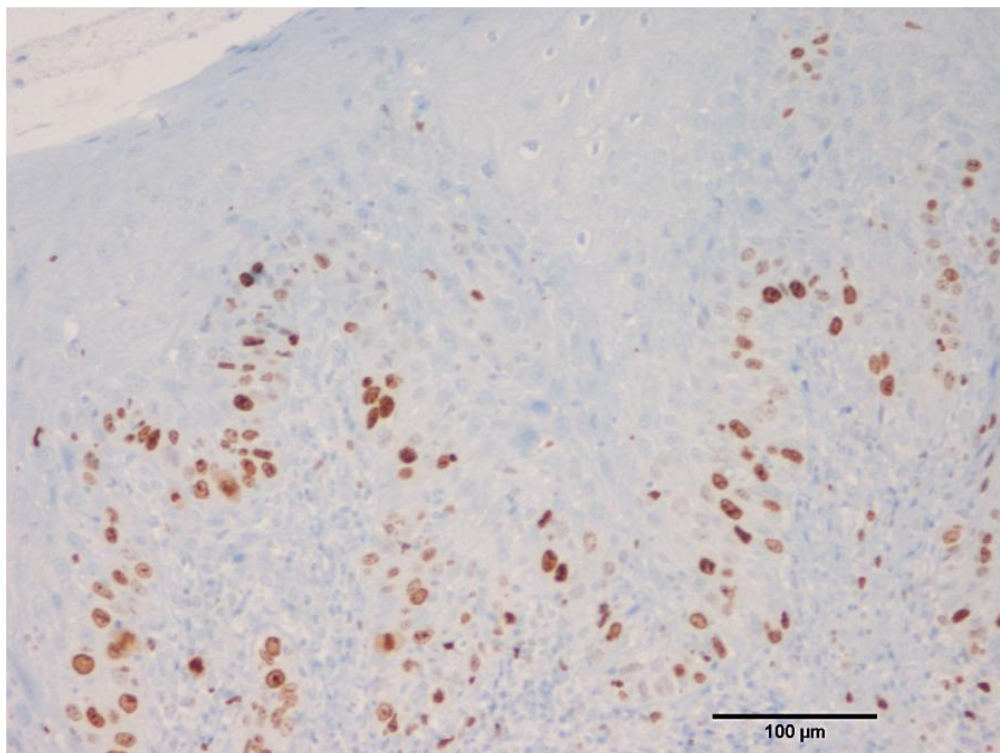


Figura 17. Caso 8, Displasia Epitelial Severa con marcador Ki67 (20x). Expresión en estrato basal y parabasal.

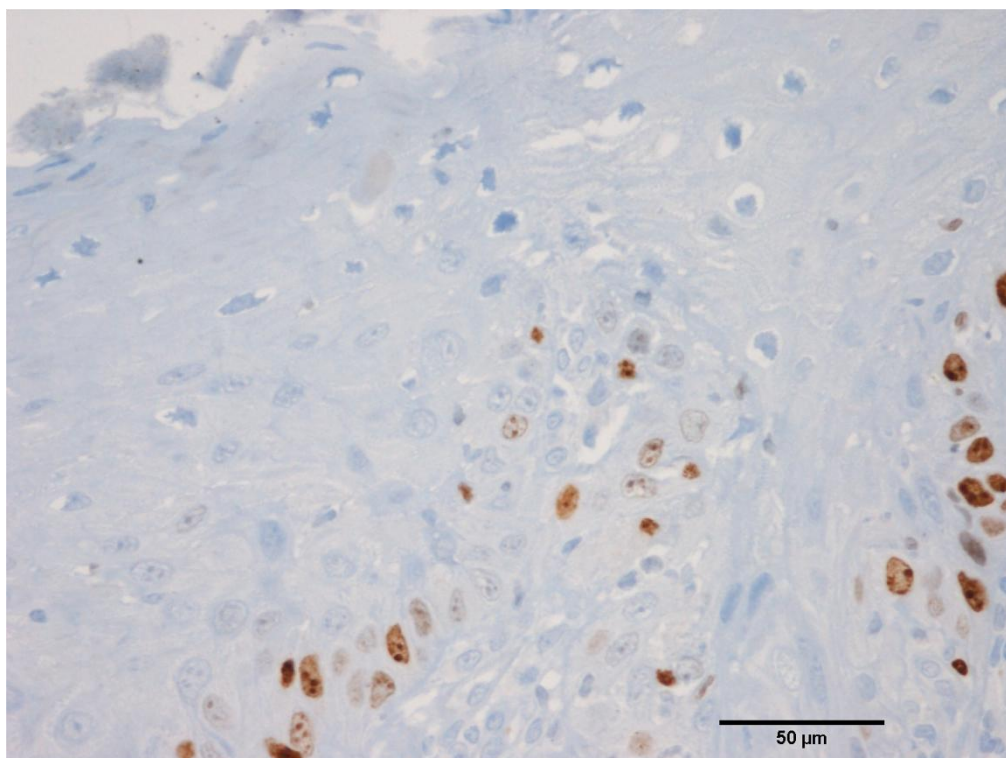


Figura 18. Caso 8, Displasia Epitelial Severa con marcador Ki67 (40x)

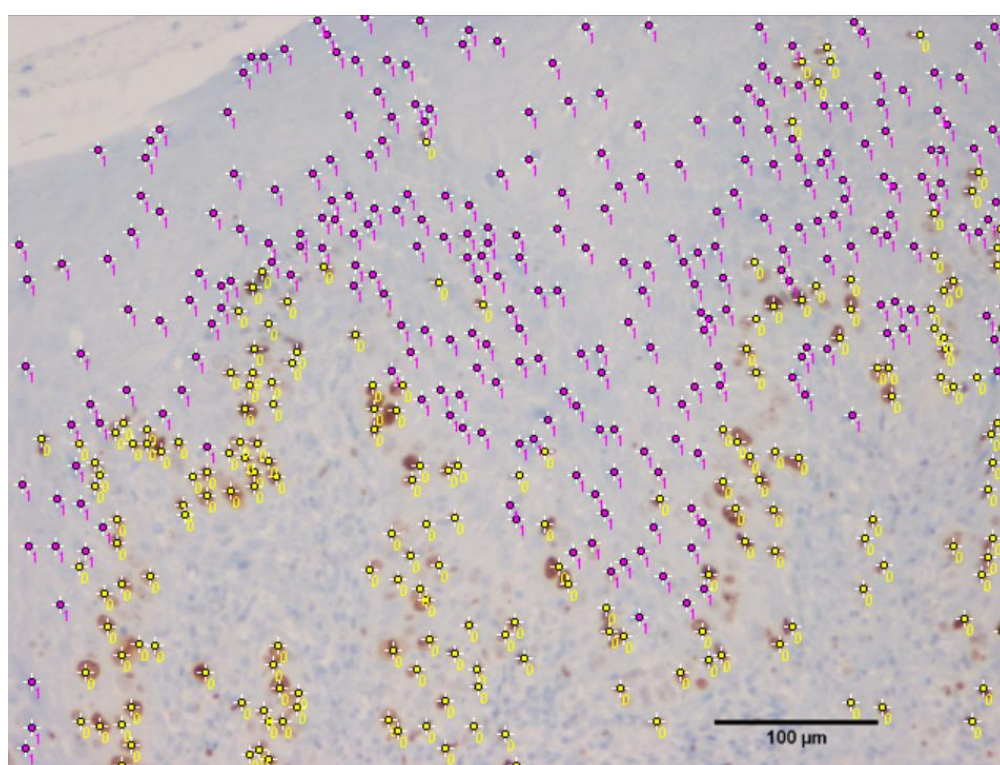


Figura 19. Caso 8, Displasia Epitelial Severa (20x), Marcador Ki67, conteo celular con programa ImageJ, con un número de expresividad positiva de 273 células arrojando un porcentaje de expresividad de 41% en el campo observado.

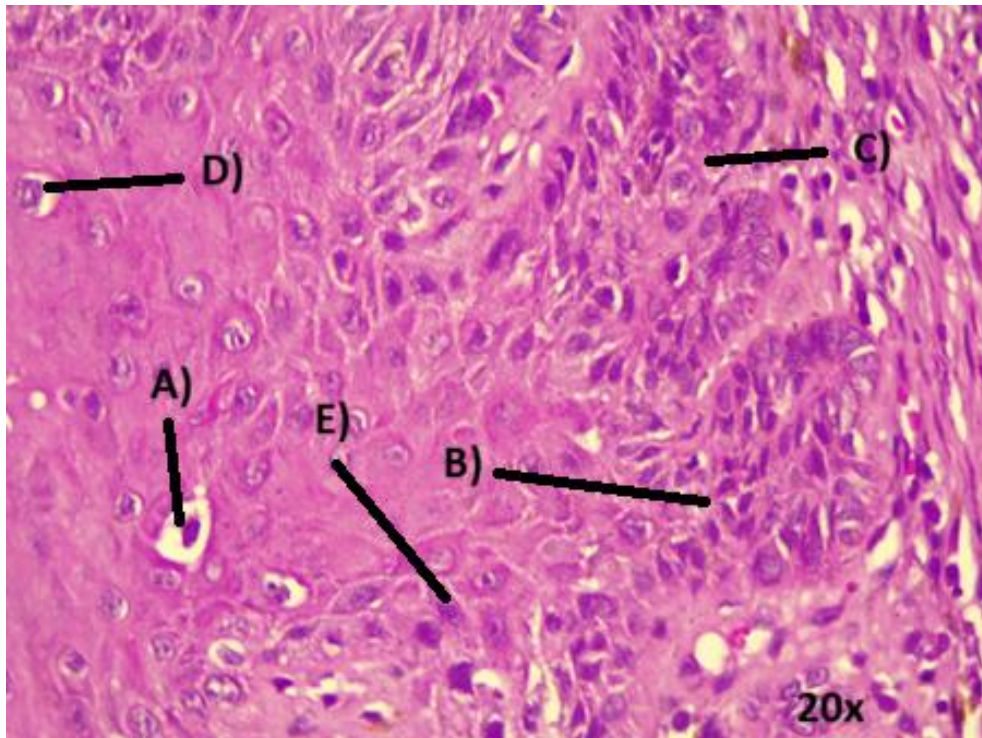


Figura 20. Caso 9, Displasia Epitelial Severa (20x) A) Coilocito en estrato suprabasal, B) Pérdida de la polaridad de la capa basal C) Procesos epiteliales bulbosos D) Variación anormal forma nuclear y aumento relación núcleo : citoplasma E) Estratificación Epitelial Irregular

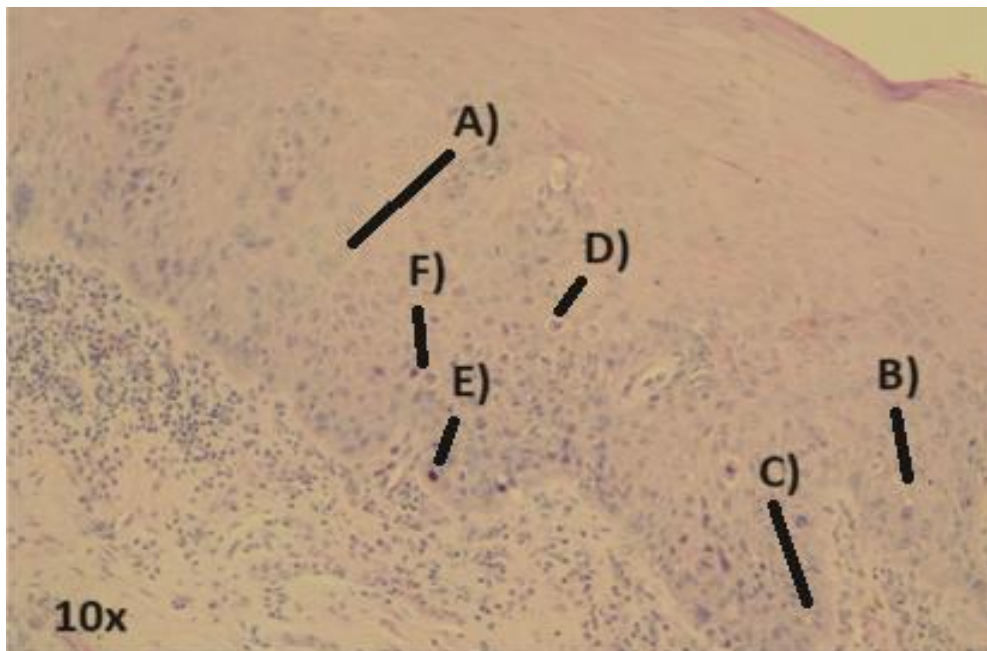


Figura 21. Caso 10: Displasia Epitelial Severa (10x) A)Estratificación epitelial irregular, B)Pérdida de la polaridad de la capa basal, en el recuadro de 20x C)Procesos epiteliales bulbosos D)Perlas de Queratina E) Hiperchromatismo F) Aumento relación nucleo : citoplasma y aumento de tamaño de nuclear

XI. DISCUSIÓN

En el presente estudio se reportan 10 casos de Displasia Epitelial Oral (DEO), provenientes de un centro de diagnóstico privado. Se compararon el diagnóstico de displasia epitelial mediante los sistemas de clasificación del grado de severidad de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 3 grados y el sistema binario del 2022.

El cáncer oral es un tipo de cáncer que se desarrolla en los tejidos de la boca o la garganta. Es parte de un grupo más amplio de cánceres llamados cánceres de cabeza y cuello. El tipo más común de cáncer oral es el carcinoma de células escamosas (COCE), que representa la mayoría de los casos. Representando aproximadamente el 90-95% de los casos de cáncer oral. (60, 74) Este tipo de cáncer puede afectar los labios, la lengua, el piso de la boca, las encías, el paladar y otras áreas de la cavidad oral. (60) Este tipo de carcinoma es conocido por su alta malignidad y agresividad, lo que se traduce en un pronóstico generalmente pobre, con una tasa de supervivencia a cinco años inferior al 50%. (74)

En cuanto a la prevalencia del cáncer oral en México, la información es limitada, pero algunos estudios han proporcionado datos relevantes. Un estudio realizado por Anaya-Saavedra y cols (78) evaluaron un total de 15,576 muertes por cáncer oral registradas en México entre 1979 y 2003. El rango de edad abarcó desde menores de 19 años hasta mayores de 65 años. Cerca del 30% de las muertes ocurrieron en el grupo de 50 a 64 años, y la mayoría se registró en personas de 65 años y más.

El consumo de tabaco y alcohol son los principales factores de riesgo del COCE, responsables de aproximadamente el 70% al 80% de los casos. (75) La infección por el virus del papiloma humano, especialmente el tipo 16, también es un factor de riesgo (75) En un estudio que evaluó la prevalencia de VPH oral en hombres de México, se encontró que la prevalencia de cualquier tipo de VPH fue del 10%, la prevalencia de VPH de alto riesgo fue del 7.3%. (76) El VPH puede causar carcinoma de células escamosas oral, especialmente el tipo 16, por su capacidad de integrar su ADN en el genoma del huésped, lo que lleva a la expresión de oncoproteínas virales E6 y E7. Estas proteínas juegan un papel crucial en la carcinogénesis al interferir con las funciones de los supresores tumorales p53 y pRb, respectivamente. (63-66, 77)

La prevalencia de (DEO) en México y América Latina no es clara. No obstante, los estudios sobre trastornos orales potencialmente malignos (OPMD) y la prevalencia de factores de riesgo

como el uso de tabaco y la infección por el virus del papiloma humano (HPV), se observa que la prevalencia en poblaciones de América Latina, incluida México, podría ser similar a la de otras regiones de América, donde se ha reportado una prevalencia del 3.93%. (61)

En nuestro estudio, se utilizaron los sistemas de la OMS del año 2005 y del 2022 el cual está basado en la clasificación que propuso el Dr Omar Kujan sobre el sistema binario (52). En el cual se encontró una concordancia del 30 % en un diagnóstico leve y del 30% en diagnóstico de displasia severa, teniendo una similitud a los resultados del estudio hecho por Edward Odell y cols. (2) en el cual concluyeron que ambos sistemas tienen sus ventajas y desventajas, y la elección entre ellos debe basarse en la capacidad de predecir la transformación maligna sin comprometer el valor predictivo negativo de lesiones de bajo grado.

Por otro lado, siendo tema de interés 2 casos que en la revaloración bajo los criterios de la OMS del 2022 obtuvieron un alto grado de severidad displásica, se realizó una tinción usando el marcador inmunohistoquímico de ki-67 donde en ambos se observó una expresividad en el estrato basal y parabasal, en el cual uno de ellos en el centro privado de diagnóstico había recibido anteriormente un grado de severidad moderada y el otro un grado severo. El uso del marcador de Ki - 67 mayor sobre expresividad en los casos que fueron diagnosticados clínicamente como un desorden oral potencialmente maligno (leucoplasia) y carcinoma epidermoide donde se ha asociado con un mayor riesgo de recurrencia y transformación maligna en lesiones epiteliales atípicas orales, lo que sugiere su potencial como marcador pronóstico. (68) Este marcador puede ser útil para predecir la evolución y la agresividad de las lesiones, implica que podría ser un indicador valioso en la evaluación de pacientes con OED y OSCC.(69) En un estudio realizado por A-P Meert y cols. (73), se ha observado que en displasias severas, la expresión de Ki-67 puede superar el 50% de las células en las capas epiteliales afectadas, mientras en este estudio en ambos casos se encontró un grado porcentaje de expresividad mayor al 40%, mostrando que los parámetros de expresividad no tienen una media estandarizada, donde pueden variar y de igual forma interpretarse de forma subjetiva.

XII. CONCLUSIONES

En conclusión, se evidenció que el sistema binario ofrece una mayor practicidad y claridad en la categorización de las lesiones que el sistema tradicional.

Ambos sistemas aportan información valiosa sobre el grado de severidad de las lesiones y su potencial de progresión hacia carcinoma oral de células escamosas. Es importante destacar que,

independientemente del sistema utilizado, la vigilancia y seguimiento de los pacientes debe ser rigurosa, dado que todas ellas pueden evolucionar hacia formas más agresivas o COCE.

El uso de auxiliares diagnósticos como los marcadores inmunohistoquímicos, permiten una evaluación más precisa del estado de proliferación celular y el comportamiento biológico de las lesiones, complementando el diagnóstico histopatológico.

REFERENCIAS

1. Rastogi V, Puri N, Mishra S, et al. An Insight to Oral Epithelial Dysplasia. *Int J Head Neck Surg* [Internet]. 2013;4(2):74–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5005/jp-journals-10001-1144>.
2. Odell E, Kujan O, Warnakulasuriya S, et al. Oral epithelial dysplasia: Recognition, grading and clinical significance. *Oral Dis* [Internet]. 2021;27(8):1947–76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/odi.13993>.
3. Ranganathan K, Kavitha L, et al. Oral epithelial dysplasia: Classifications and clinical relevance in risk assessment of oral potentially malignant disorders. *J Oral Maxillofac Pathol* [Internet]. 2019;23(1):19. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4103/jomfp.jomfp_13_19.
4. WHO classification of tumors online [Internet]. Who.int. [citado el 7 de julio de 2024]. Disponible en: <https://tumourclassification.iarc.who.int/welcome/>.
5. Aguirre EP, Jm AU, et al. Displasia epitelial. Concepto y significación [Internet]. Isciii.es. [citado el 12 de junio de 2024]. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/odonto/v24n1/original7.pdf>
6. Nuevo Reglamento Publicado en el Diario Oficial de la F el. REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD [Internet]. Gob.mx. [citado el 12 de junio de 2024]. Disponible en: https://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MIS.pdf.
7. Hematoxilina PDF [Internet]. Scribd. [citado el 13 de junio de 2024]. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/400557978/hematoxilina-pdf>
8. Castro-Ortega A, Muela-Campos D, Soto-Barreras U, et al. Expresión inmunohistoquímica de ki-67 en lesión central de células gigantes. *Int J Odontostomatol* [Internet]. 2019 [citado el 13 de junio de 2024];13(2):150–6. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0718-381X2019000200150&script=sci_arttext.
9. Corbalán-Vélez R, Oviedo-Ramírez I, Ruiz-Maciá JA, et al. Tinción inmunohistoquímica p16 en carcinomas epidermoides del área genital y extragenital. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2011;102(6):439–47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2011.02.008>.
10. Panal Cusati M, Herrera de la Muela M, Hardisson Hernaez D, et al. Correlación entre la expresión de Ki67 con factores clásicos pronósticos y predictivos en el cáncer de mama precoz. *Rev Senol Patol Mamar* [Internet]. 2014;27(4):163–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.senol.2014.07.005>.
11. Thambiah L, Bindushree RV, Anjum A, et al. Evaluating the expression of p16 and p27 in oral epithelial dysplasias and oral squamous cell carcinoma: A diagnostic marker for carcinogenesis. *J Oral Maxillofac Pathol* [Internet]. 2018 [citado el 7 de julio de 2024];22(1):59. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4103/jomfp.jomfp_92_17.
12. Warnakulasuriya S. Oral potentially malignant disorders: A comprehensive review on clinical aspects and management. *Oral Oncol* [Internet]. 2020;102(104550):104550. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.104550>.
13. Anichiarico, M, & Cintura, P., Gómez, S., Picón, C. (2017). *Histología celular: Tejido epitelial y sus principales características*. Research Gate.). Disponible en:

- https://www.researchgate.net/publication/313656207_Histologia_epitelial/link/58a1b20d45851598babab68d/download?tp=eyJjb250ZXh0Ijp7ImZpcnN0UGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIiwicGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIn19.
14. Uwm.edu. [citado el 12 de agosto de 2024]. Basic Cell and Molecular Biology 3e: What We Know and how We Found Out. Disponible en: https://dc.uwm.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1009&context=biosci_facbooks_bergtrom.
 15. De Jesús Rodríguez-Gómez, A., & Frias-Vázquez, S. (2014). La mitosis y su regulación. *Acta Pediátrica de México*, 35(1), 55-68. http://repositorio.pediatrica.gob.mx:8180/bitstream/20.500.12103/7/1/Tesis2011_49.pdf.
 16. Ranganathan K, Kavitha L. Oral epithelial dysplasia: Classifications and clinical relevance in risk assessment of oral potentially malignant disorders. *J Oral Maxillofac Pathol* [Internet]. 2019;23(1):19–27. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_13_19.
 17. Thambiah L, Bindushree RV, Anjum A, Pugazhendi S, Babu L, Nair R. Evaluating the expression of p16 and p27 in oral epithelial dysplasias and oral squamous cell carcinoma: A diagnostic marker for carcinogenesis. *J Oral Maxillofac Pathol* [Internet]. 2018 [citado el 12 de agosto de 2024];22(1):59. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4103/jomfp.jomfp_92_17.
 18. Castro-Ortega A, Muela-Campos D, Soto-Barreras U, et al. Expresión inmunohistoquímica de ki-67 en lesión central de células gigantes. *Int J Odontostomatol* [Internet]. 2019 [citado el 08 de Agosto de 2024];13(2):150–6. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0718-381X2019000200150&script=sci_arttext.
 19. Corbalán-Vélez R, Oviedo-Ramírez I, Ruiz-Maciá JA, et al. Tinción inmunohistoquímica p16 en carcinomas epidermoides del área genital y extragenital. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2011;102(6):439–47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2011.02.008>.
 20. Hematoxilina PDF [Internet]. Scribd. [citado el 10 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/400557978/hematoxilina-pdf>
 21. Iarc.fr. [citado el 17 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Head-And-Neck-Tumours-2017>
 22. Tilakaratne WM, Jayasooriya PR, Jayasuriya NS, De Silva RK. Oral epithelial dysplasia: Causes, quantification, prognosis, and management challenges. *Periodontol* 2000 [Internet]. 2019;80(1):126–47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/prd.12259>
 23. Reyes M, Peña-Oyarzún D, Silva P, Venegas S, Criollo A, Torres VA. Nuclear accumulation of β -catenin is associated with endosomal sequestration of the destruction complex and increased activation of Rab5 in oral dysplasia. *FASEB J* [Internet]. 2020;34(3):4009–25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1096/fj.201902345RR>
 24. Smith CJ, Pindborg JJ. Histological grading of oral epithelial atypia by the use of photographic standards. Copenhagen: C. Hamburgers Bogtrykkeri 1969;5-30
 25. Mehta FS, Pindborg JJ, Gupta FC, Daftary DK. Epidemiological and histological study of oral cancer and leukoplakia among 50,915 Indian villagers. *Cancer* 1969;24:844-61
 26. Bancozy J, Csiba A. Occurrence of epithelial dysplasia in oral leukoplakia: Analysis and follow-up study of 120 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1976;42(6):766-74
 27. Bancozy J, Csiba A. Occurrence of epithelial dysplasia in oral leukoplakia: Analysis and follow-up study of 120 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1976;42(6):766-74.

28. Kramer IRH, Lucas RB, El-Labban N, Lister L. Case groupings by subjective and objective criteria [Internet]. Nih.gov. [citado el 15 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2008605/pdf/brjcancer00468-0003.pdf>
29. Soames JV, Southerm JC. Oral pathology. New York: Oxford Medical Publications 1998:138-66.
30. Shafer WG, Hine MK, Levy BM, Rajendran R, Sivapathasundharam B. Textbook of oral pathology (6th ed). New Delhi: Elsevier 2009;86-91
31. Lumermann H, Freedman P, Kerpel S. Oral epithelial dysplasia and the development of invasive squamous cell carcinoma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1995;79:321-29.
32. Neville BW, et al. Oral and maxillofacial pathology. London: WB Saunders Company 2001:343.
33. Speight PM. Update on oral epithelial dysplasia and progression to cancer. Head Neck Pathol 2007;1:61-67.
34. Kuffer J, Lombardi S. Reconsideration oral risk lesions. Oral Dis 2002;38:302-07.
35. Hellquist H, Cardesa A, Gale N, Kambic V, Michaels L. Criteria for grading in the Ljubljana classification of epithelial hyperplastic laryngeal lesions. A study by members of the Working Group on Epithelial Hyperplastic Laryngeal Lesions of the European Society of Pathology. Histopathology 1999; 34: 226–33.
36. Brothwell DJ, Lewis DW, Bradley G, Leong I, Jordan RCK. Observer agreement in the grading of oral epithelial dysplasia. Community Dent Oral Epidemiol 2003;31:300-05.
37. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics of head and neck tumors. IARC Press: Lyon 2005;177-79.
38. Kujan O, Richard JO, Khattab A, Stephen A. Evaluation of a new binary system of grading oral epithelial dysplasia for prediction of malignant transformation. Oral Oncology 2006;42(10):987-93.
39. Warnakulasuriya S, Reibel J, Bouquot J, Dabelsteen E. Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. J Oral Pathol Med [Internet]. 2008;37(3):127–33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0714.2007.00584.x>
40. Sperandio M, Warnakulasuriya S, Soares AB, Passador-Santos F, Mariano FV, Lima CSP, et al. Oral epithelial dysplasia grading: Comparing the binary system to the traditional 3-tier system, an actuarial study with malignant transformation as outcome. J Oral Pathol Med [Internet]. 2022;52(5):418–25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jop.13365>
41. Ranganathan K, Kavitha L, Sharada P, Bavle RM, Rao RS, Pattanshetty SM, et al. Intra-observer and inter-observer variability in two grading systems for oral epithelial dysplasia: A multi-centre study in India. J Oral Pathol Med [Internet]. 2020;49(9):948–55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jop.13056>
42. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. WHO Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 9. [Internet]. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Head-And-Neck-Tumours-2017>

43. Obispo, Justin A. Chan, John KC Gale, Nina Helliwell, Tim Hyrcza, Martín D. WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 9, [Internet]. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Head-And-Neck-Tumours-2022>
44. Takkem A, Barakat C, Zakaraia S, Zaid K, Najmeh J, Ayoub M, et al. Ki-67 prognostic value in different histological grades of oral epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2018;19(11):3279–86. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.31557/APJCP.2018.19.11.3279>
45. Torres-Rendon A, Roy S, Craig GT, Speight PM. Expression of Mcm2, geminin and Ki67 in normal oral mucosa, oral epithelial dysplasias and their corresponding squamous-cell carcinomas. *Br J Cancer* [Internet]. 2009;100(7):1128–34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6604967>
46. Siril YJ, Kouketsu A, Oikawa M, Takahashi T, Kumamoto H. Immunohistochemical assessment of chromatin licensing and DNA replication factor 1, geminin, and γ -H2A.X in oral epithelial precursor lesions and squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* [Internet]. 2019;48(10):888–96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jop.12925>
47. Guan G, Bakr MM, Firth N, Love RM. Expression of cyclin D1 correlates with p27(KIP1) and regulates the degree of oral dysplasia and squamous cell carcinoma differentiation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2018;126(2):174–83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2018.01.015>
48. Chiang CP, Lang MJ, Liu BY, Wang JT, Leu JS, Hahn LJ, et al. Expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in oral submucous fibrosis, oral epithelial hyperkeratosis and oral epithelial dysplasia in Taiwan. *Oral Oncol* [Internet]. 2000;36(4):353–9. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1368-8375\(00\)00014-2](http://dx.doi.org/10.1016/s1368-8375(00)00014-2)
49. Sawada K, Momose S, Kawano R, Kohda M, Irié T, Mishima K, et al. Immunohistochemical staining patterns of p53 predict the mutational status of TP53 in oral epithelial dysplasia. *Mod Pathol* [Internet]. 2021;35(2):177–85. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41379-021-00893-9>
50. Novack R, Zhang L, Hoang LN, Kadhim M, Ng TL, Poh CF, et al. Abnormal p53 immunohistochemical patterns shed light on the aggressiveness of oral epithelial dysplasia. *Mod Pathol* [Internet]. 2023;36(7):100153. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.modpat.2023.100153>
51. Gologan O, Barnes EL, Hunt JL. Potential diagnostic use of p16INK4A, a new marker that correlates with dysplasia in oral squamoproliferative lesions. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2005;29(6):792–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/01.pas.0000163361.40357.b8>
52. Iocca O, Sollecito TP, Alawi F, Weinstein GS, Newman JG, De Virgilio A, et al. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head Neck* [Internet]. 2019;42(3):539–55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/hed.26006>
53. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med* [Internet]. 2007;36(10):575–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0714.2007.00582.x>

54. Cabarcos YT, Sori BS, López AM, del Castillo CAL. Caracterización clínico e histopatológica de la leucoplasia bucal Clinical and histopathological description of oral leukoplakia [Internet]. Medigraphic.com. [citado el 19 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medicocamaguey/amc-2018/amc184d.pdf>
55. Evren I, Brouns ER, Poell JB, Wils LJ, Brakenhoff RH, Bloemena E, et al. Associations between clinical and histopathological characteristics in oral leukoplakia. Oral Dis [Internet]. 2021;29(2):696–706. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/odi.14038>
56. Staines K, Rogers H. Oral leukoplakia and proliferative verrucous leukoplakia: a review for dental practitioners. Br Dent J [Internet]. 2017;223(9):655–61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bdj.2017.881>
57. Lorenzo-Pouso AI, Lafuente-Ibáñez de Mendoza I, Pérez-Sayáns M, Pérez-Jardón A, Chamorro-Petronacci CM, Blanco-Carrión A, et al. Critical update, systematic review, and meta-analysis of oral erythroplakia as an oral potentially malignant disorder. J Oral Pathol Med [Internet]. 2022;51(7):585–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jop.13304>
58. Reichart PA, Philipsen HP. Oral erythroplakia--a review. Oral Oncol [Internet]. 2005;41(6):551–61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2004.12.003>
59. Cour CD, Sperling CD, Belmonte F, Syrjänen S. Human papillomavirus prevalence in oral potentially malignant disorders: Systematic review and meta-analysis. Oral Dis [Internet]. 2020;27(3):431–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/odi.13322>
60. Fukumoto C, Uchida D, Kawamata H. Diversity of the origin of cancer stem cells in oral squamous cell carcinoma and its clinical implications. Cancers (Basel) [Internet]. 2022;14(15). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers14153588>
61. Mello FW, Miguel AFP, Dutra KL, Porporatti AL, Warnakulasuriya S, et al. Prevalence of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. J Oral Pathol Med [Internet]. 2018;47(7):633–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jop.12726>
62. Azevedo AB, Dos Santos TCRB, Lopes MA, Pires FR. Oral leukoplakia, leukoerythroplakia, erythroplakia and actinic cheilitis: Analysis of 953 patients focusing on oral epithelial dysplasia. J Oral Pathol Med [Internet]. 2021;50(8):829–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jop.13183>
63. Pritzker KPH, Darling MR, Hwang JT-K, Mock D. Oral Potentially Malignant Disorders (OPMD): What is the clinical utility of dysplasia grade? Expert Rev Mol Diagn [Internet]. 2021;21(3):289–98. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/14737159.2021.1898949>
64. Kierce J, Shi Y, Klieb H, Blanas N, Xu W, Magalhaes M. Identification of specific clinical risk factors associated with the malignant transformation of oral epithelial dysplasia. Head Neck [Internet]. 2021;43(11):3552–61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/hed.26851>
65. Rock LD, Rosin MP, Zhang L, Chan B, Shariati B, Laronde DM. Characterization of epithelial oral dysplasia in non-smokers: First steps towards precision medicine. Oral Oncol [Internet]. 2018;78:119–25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.01.028>

66. Mukherjee A, Ferrao T, Spadigam AE, Dhupar A. Oral epithelial dysplasia in tobacco non-habitués: A case report and review of literature. *Cureus* [Internet]. 2023;15(10):e47362. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.47362>
67. Driemel O, Hertel K, Reichert TE, Kosmehl H. Current classification of precursor lesions of oral squamous cell carcinoma principles of the WHO classification 2005. *Mund Kiefer Gesichtschir* [Internet]. 2006;10(2):89–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10006-006-0675-3>
68. Yagyuu T, Obayashi C, Ueyama Y, Takano M, Tanaka Y, Kawaguchi M, et al. Multivariate analyses of Ki-67, cytokeratin 13 and cytokeratin 17 in diagnosis and prognosis of oral precancerous lesions. *J Oral Pathol Med* [Internet]. 2014;44(7):523–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jop.12262>
69. Birajdar SS, Radhika M, Paremala K, Sudhakara M, Soumya M, Gadivan M. Expression of Ki-67 in normal oral epithelium, leukoplakic oral epithelium and oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Pathol* [Internet]. 2014;18(2):169–76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4103/0973-029X.140729>
70. Nankivell P, Williams H, Webster K, Pearson D, High A, MacLennan K, et al. Investigation of p16(INK4a) as a prognostic biomarker in oral epithelial dysplasia. *J Oral Pathol Med* [Internet]. 2013;43(4):245–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jop.12128>
71. Sedicias DS. VPH en la boca: síntomas, tratamiento y cómo se transmite [Internet]. *Tua Saúde*. 2022 [citado el 17 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.tuasaude.com/es/vph-en-la-boca/>
72. Bologna-Molina R, Damián-Matsumura P, Molina-Frechero N. An easy cell counting method for immunohistochemistry that does not use an image analysis program. *Histopathology* [Internet]. 2011;59(4):801–3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.03954.x>
73. Pigatti FM, Taveira LA de A, Soares CT. Immunohistochemical expression of Bcl-2 and Ki-67 in oral lichen planus and leukoplakia with different degrees of dysplasia. *Int J Dermatol* [Internet]. 2014;54(2):150–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.12279>
74. Cheng Y, Chen J, Shi Y, Fang X, Tang Z. MAPK signaling pathway in oral squamous cell carcinoma: Biological function and targeted therapy. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022;14(19). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers14194625>
75. Chaturvedi AK, Freedman ND, Abnet CC. The evolving epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers. *Cancer Res* [Internet]. 2022;82(16):2821–3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-22-2124>
76. Bettampadi D, Villa LL, Ponce EL, Salmeron J, Sirak BA, et al. Oral human papillomavirus prevalence and type distribution by country (Brazil, Mexico and the United States) and age among HPV infection in men study participants. *Int J Cancer* [Internet]. 2019;146(11):3026–33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.32713>
77. Chung CH, Gillison ML. Human papillomavirus in head and neck cancer: its role in pathogenesis and clinical implications. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2009;15(22):6758–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-0784>

78. Anaya-Saavedra G, Ramírez-Amador V, Irigoyen-Camacho ME, Zimbrón-Romero. Oral and pharyngeal cancer mortality rates in Mexico, 1979-2003. J Oral Pathol Med [Internet]. 2008;37(1):11–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0714.2007.00562.x>