



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS PARA TRASTORNOS
POTENCIALMENTE MALIGNOS.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

ARIADNA ITALIVI DOMÍNGUEZ PÉREZ

U. B. O.
Adriana Molotla Fragoso

TUTOR: Mtra. ADRIANA MOLOTLA FRAGOSO



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.

ÍNDICE.

1.INTRODUCCIÓN	4
2.ANTECEDENTES	5
3.MARCO TEÓRICO	6
3.1Definición	6
3.2Etiología	6
3.3Epidemiología	9
3.4Patogenia	9
3.4.1 Aneuploidía del ADN.....	9
3.4.2 Pérdida de heterocigosidad (PDH).....	10
3.4.3 Mutación gen p53.....	10
3.4.4 Ki-67	11
3.5 Características clínicas	12
3.5.1 Leucoplasia.....	12
3.5.2 Eritroplasia	15
3.6 Histopatología.....	16
3.6.1 Leucoplasia.....	16
3.6.2 Eritroplasia	20
3.7 Diagnósticos diferenciales	21
3.8 Auxiliares diagnósticos.....	27
4. ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS	29
4.1 Eliminación de factores desencadenantes.....	29
4.2 Terapéuticas no quirúrgicas.....	29
4.2.1 Terapéutica tópica.....	29
4.2.2 Terapéutica sistémica.....	30
4.2.2.1 Carotenoides.....	30

4.2.2.2 Inhibición de proliferación epitelial	31
4.2.3 Terapéutica fotodinámica	33
4.3 Terapéuticas quirúrgicas	35
4.3.1 Láser de Dióxido de carbono (CO2).....	35
4.3.2 Crioterapia.....	37
4.3.3 Cirugía convencional.....	39
5. CONCLUSIONES.....	41
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi mamá Paty y a mi papá Pepe por todo el apoyo que me han dado a lo largo de mi vida, sin ellos llegar a esta etapa de mi vida no hubiera sido posible, gracias por enseñarme que para lograr las cosas que quiero tengo que trabajar arduamente, que a pesar de todo lo que pase siempre puedo salir adelante.

A mis hermanas Joce y Karen me han enseñado que se puede empezar desde cero en la vida y llegar lejos, a mi hermano Diego ojalá que sea un buen ejemplo y que en un futuro yo también vea que has acabado tu carrera.

A Víctor gracias por estos 4 años a mi lado, por siempre levantarme cuando sentía que ya no podía más, por enseñarme todo el amor que una persona puede dar y aguantar mis momentos de estrés, gracias por estar ahí para mí siempre.

A mis amigas de la facultad Zelt, Eve, Hassel, Jaque, Haru con ustedes las risas nunca faltaron, nos apoyamos cuando sentíamos que no podíamos más y no levantábamos mutuamente. Zelt agradezco haberte conocido, eres de las mejores personas que tengo en mi vida, siempre habrá buenos recuerdos y anécdotas contigo, te quiero demasiado.

Agradezco a mi amada Universidad y a la Facultad de Odontología, por toda la gente que conocí ahí, todo el conocimiento que me dio para yo en un futuro poder ejercer.

A mí, a toda esa fuerza que siempre saco para poder salir adelante, porque siempre me impulso a no conformarme con lo que tengo y a luchar por más.

Agradezco a mi tutora la Mtra. Adriana Molotla Fragoso por apoyarme en éste último trabajo de mi licenciatura, por las buenas clases que me dio en mi primer año de la licenciatura, la admiro mucho Dra.

En memoria de Ricardo Jaziel Gómez Torres, siempre fuiste un buen amigo y compañero, te extrañaremos.

INTRODUCCIÓN

Existen entidades patológicas que afectan la cavidad oral que tienen una predisposición a la transformación maligna; dentro de los cuales podemos encontrar a la leucoplasia, eritroplasia, liquen plano y queilitis actínicas, que clínicamente se presentan como placas o manchas tanto de color blanco como rojo; por lo que se les ha denominado trastornos potencialmente malignos (TPM) debido a los seguimientos que afirman su transformación.

Dentro del grupo de los TPM, la leucoplasia y eritroplasia son los más frecuentes, de etiología idiopática; sin embargo, suelen estar asociados a hábitos como el tabaquismo y alcoholismo, debido al sinergismo que producen estos dos al consumirse juntos. Presenta una mayor incidencia en edades desde los 40 hasta los 70 años, afectando significativamente más a hombres que a mujeres.

La detección clínica de estas entidades es de suma importancia debido a que, en el estudio histopatológico, que es el estándar de oro, se observa la presencia de diferentes grados de displasia epitelial y este es el mayor indicador del proceso de malignización. El tratamiento de los TPM dependerá de los resultados del estudio histopatológico, es decir, de la ausencia o presencia de displasia. Con base en ello se puede elegir la alternativa terapéutica que mejor se adapte tanto a la localización y el tamaño de la lesión.

Entre las alternativas terapéuticas que podemos usar y que se describen en el presente trabajo, está la terapéutica tópica con antimicóticos en caso de sobreinfección por *candida*, la terapéutica sistémica con el uso de antioxidantes, precursores y derivados de la vitamina A, vitamina E, terapéutica fotodinámica y la terapéutica quirúrgica que incluye la criocirugía por óxido nitroso y nitrógeno líquido, la cirugía por láser de dióxido de carbono (CO₂) y la cirugía convencional.

Debemos considerar que aun utilizando cualquiera de las terapias mencionadas pueden presentarse recidivas de los TPM, por lo cual se sugiere seguimiento del paciente a largo plazo.

2. ANTECEDENTES

A lo largo de los años se ha tratado de definir y clasificar a aquellos trastornos orales que tienen potencial de transformación maligna. El primero en definir a la leucoplasia fue el dermatólogo Ernst Schiwimmer en 1877, quien etimológicamente introdujo el término universal de leucoplasia procediendo de dos palabras “leuko”- blanco y “plakos”- placa, definiéndola como una placa blanca, además expresó su potencial de malignizarse y su relación con el hábito tabáquico¹. Queyrat en 1911 propone el término de eritroplasia al describir las lesiones sifilíticas genitales.²

La Organización Mundial de la Salud (OMS) junto con Pindborg y colaboradores en 1977 clasificaron de nuevo a las lesiones precancerosas diversificándolas por aspecto clínico e histológico. Estas lesiones son la leucoplasia, eritroplasia, queilitis actínicas y liquen plano oral. En 1978 la OMS volvió a hacer una clasificación ahora en lesiones precancerosas y estados precancerosos para los tumores de la cavidad oral, debido a que su riesgo de progresión a cáncer.³

En Uppsala, Suiza un grupo de expertos en patología oral en el año 1994 define a la leucoplasia como una lesión precancerosa⁴ y para el 2005 la OMS en colaboración con un comité de expertos del Reino Unido reemplazan la terminología de “lesiones precancerosas” en trastornos potencialmente malignos (TPM) y los definieron como aquellos tejidos alterados morfológicamente en los que es más probable que el cáncer ocurra .³

Actualmente el nuevo término “Lesión epitelial oral potencialmente premaligna” (LEOPP), define las lesiones tanto clínicas como histológicas con potencial a malignizarse.⁵

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Definición

Los **Trastornos Potencialmente Malignos (TPM)** se definen como cualquier lesión o afección de la mucosa oral que tiene el potencial de transformarse en una neoplasia maligna.⁵

La OMS define a la **leucoplasia** como toda aquella lesión predominantemente blanca de la mucosa oral que posee un riesgo mayor de transformación maligna; que no se desprende al raspado y que se diagnostica habiendo excluido otras lesiones. Mientras que la **eritroplasia** es toda mancha roja que no se puede caracterizar clínica o histopatológicamente como cualquier otra lesión definible, diagnosticándose igual por haber excluido otras lesiones y posee un riesgo mayor de transformación.

3.2 Etiología

La leucoplasia y eritroplasia son entidades de etiología idiopática, pero se asocia a factores desencadenantes como:

- Hábitos tóxicos: Se cree que el tabaco es un factor predisponente debido a que la mayoría de los pacientes que han presentado leucoplasias o eritroplasias son fumadores crónicos, se relaciona la aparición de estas lesiones con la intensidad del hábito; es decir, la cantidad que se fuma al día y el tiempo que se lleva fumando.

La adicción al tabaco está provocada por la nicotina, esta sustancia no es cancerígena pero si es adictiva. También contiene otras 4000 sustancias que pueden llegar a ser cancerígenas, entre las cuales se encuentran: N-nitrosamina, N-nitrosornicotina y 4 (Metilnitrosamina)-1-(3-piridil)-1-Butonona, que son elementos importantes en la génesis de procesos premalignos y malignos de la cavidad oral.⁶

Hay productos que se utilizan para adicionar sabor y olor al cigarro que al quemarse generan benzopirenos, los cuales son cancerígenos, el papel del

cigarro está compuesto de celulosa y disulfito de potasio elementos también cancerígenos.⁶

El consumo sostenido del cigarro produce cáncer por el monóxido de carbono, éste aumenta la metoxihemoglobina disminuyendo la capacidad de regeneración celular con lo cual se puede contribuir a un proceso neoplásico.⁶ Figura 1.



Figura 1. Componentes químicos del cigarrillo.³¹

En países en desarrollo como la India es muy común el uso de la nuez de areca y en comunidades aisladas del caribe y Sudamérica el cigarro lo fuman de forma invertida conocido también como “candela para adentro”⁷.
Figura 2.



Figura 2. Nuez de areca utilizada en India.³²

Se tiene en controversia que el consumo del alcohol también sea un factor para la aparición de estos TPM, debido a que el alcohol “potencializa” el efecto del tabaco sobre la mucosa oral, ya que este actúa como un solvente que favorece la penetración de otros compuestos carcinogénicos en el interior de las mucosas, principalmente del tabaco.⁸ Figura 3



Figura 3. Sinergismo del alcohol y el tabaco.³³

- Factor infeccioso: La más frecuente es la infección por *candida albicans*, algunos investigadores creen que existe una fuerte relación entre la contaminación de *candida* y la presencia de displasia epitelial moderada y grave en lesiones preneoplásicas incluida la leucoplasia⁹.
Los virus involucrados con más frecuencia en los TPM son algunos subtipos del virus de papiloma humano como el 16 y 18, otro herpes virus oportunista es el virus de Epstein-Barr, algunos pacientes inmunocomprometidos VIH+ llegan a presentar leucoplasia vellosa⁹.
- Factor nutricional: Para algunos autores existe relación entre el factor nutricional y los TPM, observaron que la leucoplasia se presenta en pacientes con anemia por déficit de hierro y con disfagia sideropénica (síndrome de Plummer- Vinson o de Paterson-Kelly).⁹

3.3 Epidemiología

Las edades con mayor afección son las comprendidas entre los 50-60 años en hombres y 60-70 años en mujeres, los hombres presentan más estas lesiones que las mujeres en una relación 3:1.⁴ Figura 4



Figura 4. Pareja de adultos.³⁴

Las personas fumadoras tienen 7 veces más riesgo de desarrollar leucoplasias que aquellas personas que no fuman.¹⁰

El potencial de malignización de la leucoplasia va desde el 0.13 al 34%¹¹, la localización de la leucoplasia está relacionada al hábito tabáquico, el 85% de lesiones en mucosa vestibular o comisuras bucales está relacionada con personas fumadoras, las personas que tienen el hábito de “fumar invertido” se encuentran la lesión en el paladar en el 70% de los casos.⁴

3.4 Patogenia

3.4.1. Aneuploidía del ADN

Una serie de estudios de los últimos años apuntan que la aneuploidía del ADN es un potente predictor de la malignización de la leucoplasia y eritroplasia oral.⁴ En lesiones malignas las células diploides estables genéticamente son reemplazadas

por células aneuploides inestables.¹² Se ha comprobado que la aneuploidía de la leucoplasia displásica es un marcador pronóstico de progresión a carcinoma.¹²

3.4.2 Pérdida de heterocigosidad (PDH)

La PDH en una célula representa la pérdida de la función normal de un alelo de un gen cuyo alelo homólogo estaba previamente inactivado. El desarrollo de este fenómeno en regiones cromosómicas que contiene genes supresores tumorales podría estar relacionado con el proceso de malignización.¹²

La presencia de PDH en los trastornos potencialmente malignos establece que ésta pérdida está limitada a los cromosomas 3p y 9p que forman parte del grupo de riesgo intermedio, mientras que aquellas que aparte de perder a los cromosomas 3p y 9p pierden también a los cromosomas 4q,8p,11q,13q y 17 p serán considerados de alto riesgo a malignizarse.¹²

3.4.3 Mutación del gen p53

La mutación del gen supresor de tumores p53 es el cambio genético que acontece en el desarrollo de un cáncer. Según Lippman y cols. La expresión de p53 se da en el 90% de las leucoplasias y parece estar ausente en la mucosa normal.⁴ Su función es la de prevenir la acumulación del daño genético en las células, ya sea permitiendo la reparación del daño genético, debido a que permite la reparación del daño antes de la división celular o por apoptosis.¹²

Por lo general, p53 tiene un tiempo de vida media corto y no es detectable por inmunohistoquímica, pero si llega a mutar su tiempo de vida media se prolonga y se llega a acumular en las células a un grado detectable, al momento de mutar p53 se inactiva, lo que significa que se pierde la función supresora de tumores. En datos de metaanálisis, el 47% de los trastornos premalignos orales expresaron p53.⁴ Figura 5

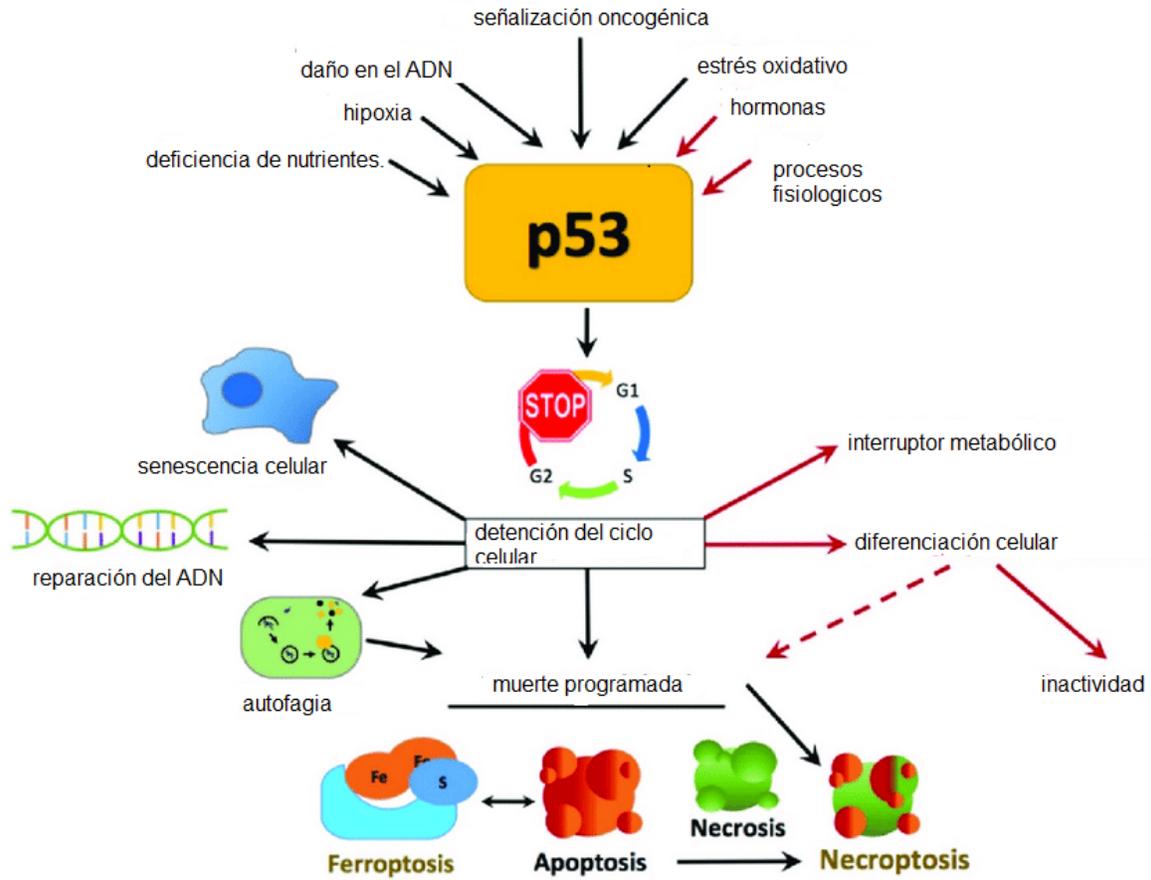


Figura 5. Ciclo celular p53.³⁵

3.4.4 ki-67

Existe un marcador de proliferación que es el ki-67, se ha informado que la expresión de este es un buen marcador de proliferación en células malignas y premalignas, el análisis de expresión de ki-67 se usa para determinar el índice de proliferación de células en tejido normal y en muestras de tumor.¹³

3.5 Características clínicas

Tanto las leucoplasias como las eritropasias se clasifican de acuerdo a sus características clínicas que consiste en el color, apariencia e incluso su localización.

Estos TPM se pueden llegar a localizar en mucosa retrocomisural y yugal, rebordes alveolares desdentados, labio (particularmente inferior), encía, paladar duro y blando, piso de boca y cara ventral y ventrolateral de la lengua.⁷

Se considera como zonas de alto riesgo al piso de boca, cara ventrolateral de la lengua y paladar, al ser zonas de mayor incidencia de COCE.⁷

3.5.1 Leucoplasia

Las leucoplasias se clasifican de acuerdo a sus características clínicas, en homogéneas (LH) y no homogéneas (LnH).

La LH se presenta como placas completamente blancas, uniformes, de apariencia delgada, superficie lisa y suave en algunas ocasiones cuarteada, arrugada u ondulada (Figura 6). Generalmente son asintomáticas y suelen descubrirse de forma casual durante la exploración clínica.⁷



Figura 6. Leucoplasia homogénea.⁴

La LnH ocasionalmente son asintomáticas y en algunos casos llegan a producir ardor y se subdividen en 3 tipos:

- a. Leucoplasia nodular retrocomisural: gránulos o nódulos ligeramente elevados redondeados blanquecinos o rojizos que con frecuencia se encuentran infectadas de candida albicans.^{7,10} Figura 7



Figura 7. Leucoplasia nodular retrocomisural.³⁶

- b. Eritroleucoplasia: zonas blancas en las que alternan zonas rojas.¹⁰ Figura 8



Figura 8. Eritroleucoplasia en cara dorsal de la lengua.¹⁰

c. Leucoplasia verrugosa: su aspecto es parecido al de una coliflor.¹⁰ Figura 9



Figura 9. Leucoplasia verrugosa.¹⁰

Existe una leucoplasia no incluida en la clasificación, es la leucoplasia verrugosa proliferativa, esta aparece en mujeres de edad avanzada no fumadoras ni bebedoras, inicia de forma limitada y progresivamente se va expandiendo, afectando a zonas como la encía y paladar, se asocia a un riesgo muy alto de malignización.¹⁰ Figura 10



Figura 10. Leucoplasia verrugosa proliferativa.³⁷

3.5.2 Eritroplasia

La eritroplasia también se clasifica en homogéneas y no homogéneas

- a. Homogéneas: placas eritematosas (rojas) aislada, de superficie lisa y aterciopelada, con bordes bien definidos, su extensión varía de milímetros a centímetros.²



Figura 11. Eritroplasia localizada en paladar duro. Fuente directa

- b. Eritroplasia moteada: mismas características que la eritroplasia homogénea, sólo que estas se ven con relieve.² Figura 12



Figura 12. Eritroplasia moteada en paladar blando extendiéndose al istmo de las fauces.³⁸

No homogéneas:

Eritroleucoplasia: zonas blancas en las que alternan zonas rojas.²Figura 13

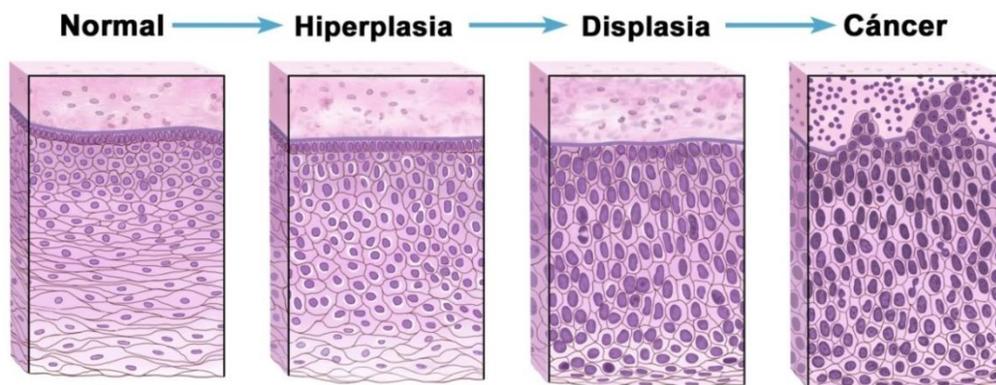


Figura 13. Eritroleucoplasia en cara ventral de la lengua.¹⁶

3.6. Histopatología

3.6.1. Leucoplasia

El análisis histopatológico de la leucoplasia muestra desde una hiperqueratosis sin displasia epitelial hasta una displasia severa con fenómenos de atrofia o hiperplasia epitelial.⁴ Se observa la expresión de un trastorno de maduración en el epitelio oral.⁴ Entre el 80-90% de las leucoplasias no presentan displasia epitelial mientras que en el resto de ellas (10-20%) se observan cambios displásicos.⁷ Figura14.



© 2014 Terese Winslow LLC
U.S. Govt. has certain rights

Figura 14. Cambios histológicos de las células normales a células neoplásicas.³⁹

La displasia se define como el crecimiento desordenado del epitelio y proviene de la fusión de dos términos griegos “dys”-mal y “plassein”-forma o modelo. La displasia epitelial se puede llegar a encontrar en leucoplasias homogéneas, pero se diagnostican con mayor frecuencia en leucoplasia no homogéneas.¹²

En los TPM sin displasia, el epitelio está bien estructurado, los cambios histológicos no displásicos varían desde hiperqueratosis (ortoqueratosis, paraqueratosis o ambas) hasta acantosis (aumento en el espesor del estrato espinoso) y papilomatosis.⁷

En las leucoplasias con displasia se observan trastornos de la diferenciación celular, relaciones intercelulares y de la unión epitelio-mesénquima, es más frecuente la paraqueratosis y presencia de infiltrado inflamatorio a nivel del corion.⁷

La presencia de leucoplasias extensas o varias leucoplasia en el mismo paciente pueden mostrar diferentes grados de displasia epitelial en diferentes zonas.¹¹

Existen diferentes alteraciones histológicas como en el desarrollo del proceso de queratinización que es el rasgo esencial para darle el aspecto clínico blanco, cambios en el grosor epitelial, pérdida de la continuidad en el epitelio de la mucosa, presencia de displasia epitelial, así como cambios celulares en el tejido conjuntivo subyacente.¹⁴

La displasia epitelial representa una combinación de las alteraciones celulares individuales (atipia) y de la estructura normal del epitelio observadas en la transición gradual hacia la malignidad.¹¹ Existen criterios arquitecturales y celulares para el diagnóstico de displasia epitelial.¹¹ Tabla 1

Tabla1. criterios arquitecturales y celulares para el diagnóstico de displasia epitelial.

Criterios arquitecturales.	Criterios celulares.
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Estratificación irregular. ➤ Pérdida de polaridad de las células basales. ➤ Crestas epiteliales anormales (gota bulbosa). ➤ Aumento del número de mitosis. ➤ Mitosis anormales superficiales. ➤ Queratinización prematura de células aisladas. ➤ Perlas de queratina dentro de las crestas. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ variación anormal en el tamaño nuclear. ➤ variación anormal en la forma nuclear. ➤ variación anormal en el tamaño celular . ➤ variación anormal en la forma celular. ➤ aumento en la proporción núcleo citoplasma. ➤ aumento del tamaño nuclear ➤ mitosis atípicas. ➤ aumento del número/tamaño nucléolos. ➤ hiperchromatismo.

Las displasias epiteliales se pueden clasificar de 2 formas diferentes: en alto riesgo y bajo riesgo y en grados como leve moderada o severa.

Basándose en la observación de estos criterios se puede decir que un trastorno es de "alto riesgo" (alta susceptibilidad a transformación maligna) cuando se encuentran al menos cuatro cambios en la arquitectura y cinco citológicos y se denomina trastorno de "bajo riesgo" (baja susceptibilidad a la transformación maligna) al encontrarse menos de cuatro cambios en la arquitectura del epitelio y menos de cinco citológicos.¹¹

Displasia epitelial leve: sus cambios displásicos son mínimos y confinados al tercio inferior del epitelio.⁹ Figura15

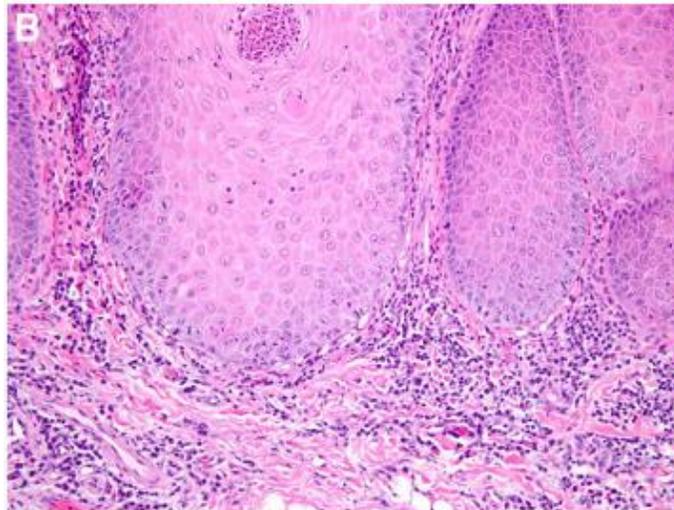


Figura 15. Histopatología de displasia epitelial leve.⁴⁰

Displasia epitelial moderada: sus cambios displásicos ocupan los 2 tercios inferiores del epitelio.⁹ Figura 16

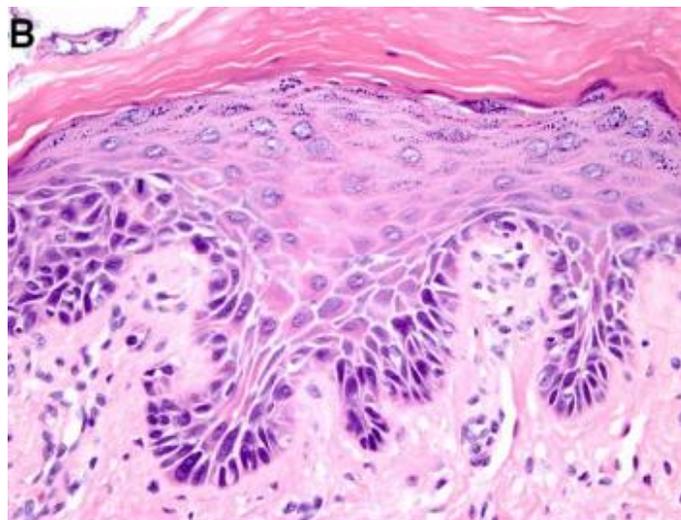


Figura 16. Displasia epitelial moderada. ⁴⁰

Displasia epitelial severa: sus cambios displásicos ocupan más de 2 tercios, pero no todo el espesor epitelial.⁹ Figura 17

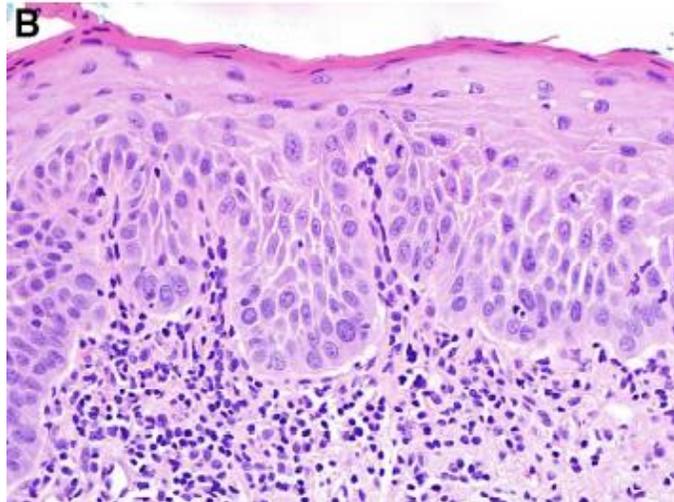


Figura 17. Displasia epitelial severa.⁴⁰

La influencia del grado de displasia epitelial en la tasa de transformación maligna varía según diferentes estudios. En las displasia epiteliales severas se observa una tasa media de transformación maligna del 16 % aunque pueden presentar un amplio margen (7-50%), las displasias epiteliales moderadas presenta un potencial de transformación maligna del 3-15% y las displasias epiteliales leves su transformación maligna es menor del 5%.¹¹

3.6.2 Eritroplasia

La apariencia roja de la eritroplasia es resultado de la atrofia epitelial y la transparencia y turgencia de los vasos sanguíneos, hay ausencia de queratina y es frecuente la presencia de infiltrado inflamatorio subepitelial compuesto principalmente por linfocitos y células plasmáticas.¹⁵

La histopatología de la eritroplasia revela displasia epitelial severa, carcinoma in situ o carcinoma oral de células escamosas en el 90%de los casos.¹⁵

En la mucosa bucal aparecen lesiones rojizas y asintomáticas que producen alteraciones histopatológicas como acantosis e hiperqueratosis y el grado de congestión vascular del corion, que puede ser reversible al eliminarse el agente causal.²

Algunos investigadores estiman a la eritroplasia como una lesión que microscópicamente es un carcinoma intraepitelial, con evidencia de anaplasia, que mantiene completa la membrana basal y tiene como rasgo fundamental, la displasia severa, la cual puede presentar algunas mitosis anormales, hiper cromasia de los núcleos y nucléolos, pérdida de relación núcleo-citoplasma, variación de la forma y tamaño de las células del estrato espinoso (pleomorfismo celular) y al llegar a la capa basal (no ruptura de la membrana basal) puede determinar el diagnóstico de carcinoma in situ.² Figura 18

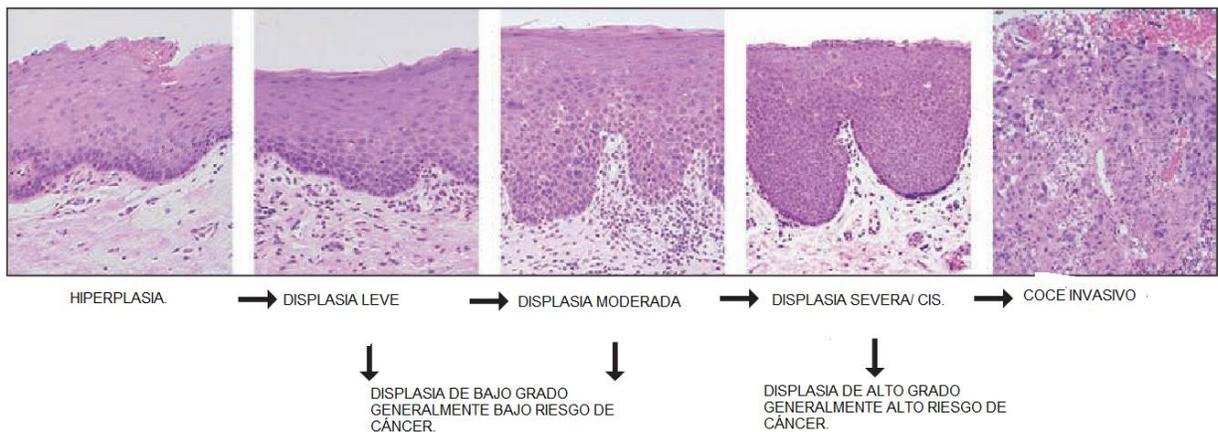


Figura 18. Cambios histológicos en las distintas displasias, carcinoma in situ (CIS) y COCE invasivo.⁴¹

3.7 Diagnósticos diferenciales

El diagnóstico diferencial se debe de realizar con otras lesiones que cursan como manchas blancas o rojas, teniendo en cuenta que ésta se define como un área circunscrita o difusa de color más blanco o rojo que la mucosa, puede ser macular, papular, placa, única o múltiple, que se desprende o no.⁸

Algunas de las lesiones con las que se puede hacer diagnóstico diferencial son:

- Candidiasis oral: La primera lesión a hacer diagnóstico diferencial. Mediante el empleo de una gasa determinamos si se puede desprender, en caso de desprenderse se confirma que es candidiasis oral.¹⁶ Figura 19



Figura 19. Candida en lengua. ^{Fuente directa}

- Nevo esponjoso blanco: placa en la mucosa oral blanca bilateral difusa. Puede existir desde el nacimiento o empiezan a aparecer desde la pubertad. ¹⁶ Figura 20



Figura 20 . Nevo esponjoso blanco en mucosa yugal. ⁴²

- Liquen plano: Lesión blanquecina circunscrita de tamaño pequeño y ligeramente elevada, se pueden agrupar en racimos, estrías o placas. ¹⁶ Figura 21



Figura 21. Liquen plano oral en borde lateral de la lengua.⁴³

- Lupus eritematoso: enfermedad autoinmune del tejido conectivo, se presentan lesiones erosivas en la mucosa, placas de superficie descamativas o fisuras con tendencia hemorrágica, ulceraciones o estrías blancas irradiadas.¹⁷ Figura 22



Figura 22. Lupus eritematoso oral en paladar duro.⁴⁴

- Línea alba: Ubicado en la línea de oclusión de las mejillas, casi siempre se encuentra bilateralmente.¹⁶ Figura 23



Figura 23. Línea alba en mucosa yugal.⁴⁵

- Lengua geográfica: Aparición de manchas blancas y rojizas con algunas grietas en la superficie lingual. Estas lesiones son totalmente benignas.¹⁷

Figura 24



Figura 24. Lengua geográfica.⁴⁶

- Leucoedema: Película difusa blanco grisácea, de superficie arrugada, que se extiende por la mucosa bucal. Se hace menos visible o desaparece al tensar los tejidos.¹⁶



Figura 25. Leucoedema en mucosa yugal.¹⁶

- Paladar de fumador: Lesiones predominantes en paladar duro, consiste en pápulas blanquecinas aplanadas, induradas, centradas por una depresión rojiza.¹⁶ Figura 26



Figura 26. Paladar de fumador.⁴⁷

- Sífilis secundaria (manchas en mucosa): Pápulas de color blanco nacarada, acompañadas por lesiones eritematosas e inflamación.¹⁶ Figura 27



Figura 27. Sífilis secundaria en paladar blando e istmo de las fauces.⁴⁸

- Mursicatum bucarum: Lesión blanquecina que aparece al morder habitualmente la mejilla y la lengua.¹⁶ Figura 28



Figura 28. Mursicatum bucarum en mucosa yugal¹⁶.

- Estomatitis subprotésica: inflamación de la mucosa donde se soporta la prótesis, son máculas eritematosas o incluso eritema difuso localizadas en algunas áreas o toda la mucosa en contacto con la prótesis.¹⁷ Figura 29



Figura 29. Estomatitis subprótesica.⁴⁹

- Candidiasis atrófica: placas rojas brillante de forma irregular, aparece posterior a la remoción de la pseudomembrana blanca.¹⁷Figura 30



Figura 30. Candidiasis atrófica en lengua.⁵⁰

Recordemos que no son las únicas lesiones con las cual se puede hacer diagnóstico diferencial, ya que existen demasiadas lesiones blancas y rojas que pueden aparecer en cavidad bucal.

3.8 Auxiliares de diagnóstico

Azul de toluidina

Colorante acidofílico y metacromático perteneciente al grupo de las tiacidas. Su función principal es teñir selectivamente componentes ácidos de los tejidos tales como sulfatos y radicales fosfatos incorporados en el ADN y ARN de las células. Por esto se utiliza para hacer tinciones “in vivo” basado en que las células displásicas y anaplásicas contiene cuantitativamente mayor cantidad de ácidos nucleicos y es por ello que retiene la tinción.¹⁸ Figura 31

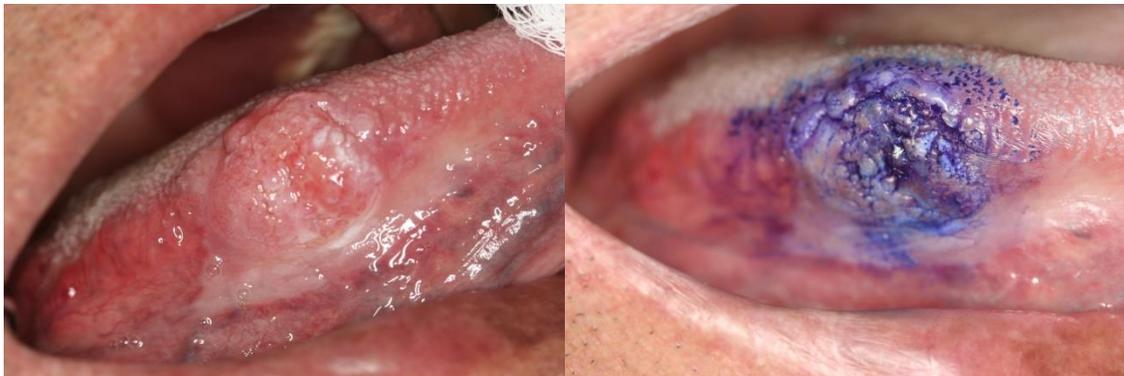


Figura 31. Aplicación de azul de toluidina. ^{Fuente directa}

Citología exfoliativa.

Permite estudiar las estructuras morfológicas de las células vivas desprendidas espontáneamente de las superficies epiteliales o removidas por métodos artificiales. Presenta una sensibilidad del 52 al 64% y suele dar falsos positivos debido a la toma en lugares donde se desarrolle queratina, exista sepsis, necrosis o sangramiento.¹⁸ Figura 32

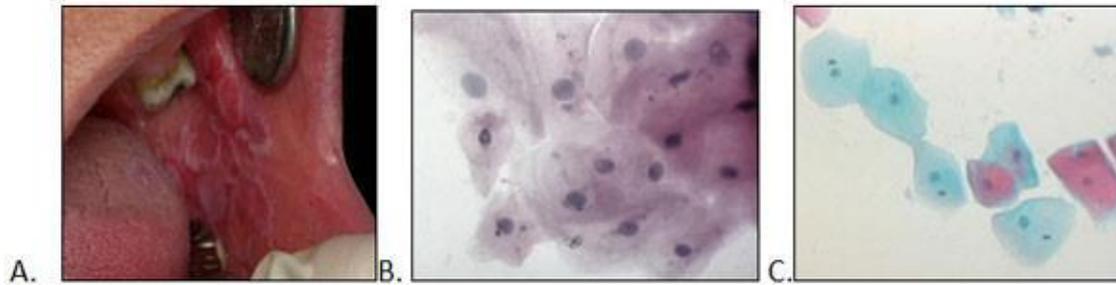


Figura 32. A. leucoplasia. B. citología exfoliativa de la lesión.
C. Citología exfoliativa del lado opuesto de la lesión.⁵¹

Fluorescencia de los tejidos.

Los tejidos presentan la propiedad de emitir fluorescencia, su pérdida podría ser evaluada para detectar lesiones de la mucosa oral, incluyendo la presencia de displasia epitelial y carcinoma.¹⁸

Su exploración consiste en la exposición del tejido a un tipo específico de luz (con un rango de longitud de onda determinado), dicha exposición da lugar a la emisión de luz (autofluorescencia) de los fluoróforos celulares tras su excitación.¹⁸

La presencia de alteraciones celulares cambiaría la concentración de fluoróforos celulares, lo cual afecta la absorción y dispersión de luz en el tejido, esto provoca cambios en el color que debe ser observado.¹⁸ Figura 33



Figura 33. Exploración de una lesión en mucosa yugal con autofluorescencia y exploración en mucosa normal con autofluorescencia.⁵²

4. ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

Después de realizar el diagnóstico mediante el estudio histopatológico, se debe de plantear las alternativas terapéuticas que mejor se adapten a las condiciones del paciente tomando en cuenta factores como la localización, tamaño y tiempo de evolución.

Recordemos que el tratamiento para eliminar el TPM, tiene el objetivo de prevenir la malignización, evitar recidivas; sin embargo, no en todos los casos se logra.

4.1 Eliminación de factores desencadenantes

Esta terapéutica es uno de los primeros pasos a seguir, se le pide al paciente que disminuya o elimine el consumo de tabaco y alcohol; se ha observado que con esta única medida desaparece del 50 al 60% de los TPM desencadenados por tabaco entre los 6 y 12 meses después de haber abandonado el hábito.⁸

4.2. Terapéutica no quirúrgica

4.2.1. Terapéutica tópica

Si se sospecha que el TPM está sobre infectado con *candida* se establecerá la terapéutica tópica-antimicótica con nistatina o con miconazol durante 15 días, después de esos 15 días se podrá realizar la biopsia para el estudio histopatológico, si persiste la infección se empleará fluconazol u otro derivado azólico vía oral por 15 días más.⁸

También se ha estudiado la aplicación tópica de ácido retinoico (13 cis-retinoico), se recomienda el uso del ácido retinoico al 0.1% (figura 34) aplicándolo de 3 a 4 veces al día y se indica principalmente en lesiones extensas; la bleomicina tópica debe de mezclarse con dimetilsulfóxido en proporción 1:4. Se debe pincelar la lesión con pequeñas torundas de algodón empapadas del fármaco, una vez al día durante 10 días, se ha documentado que la recurrencia con bleomicina es menor. Tanto el ácido retinoico como la bleomicina se indican para lesiones multifocales y de difícil acceso quirúrgico.⁸



Figura 34. Presentación del ácido retinoico al 0.1%.⁵³

4.2.2. Terapéutica sistémica

La reversión o supresión de las lesiones premalignas es una estrategia importante para prevenir y controlar el cáncer oral; se administran sustancias naturales o sintéticas para retroceder o incluso desaparecer lesiones precancerosas y a esto se le conoce como quimioprevención.¹⁹

4.2.2.1 Carotenoides

Estos son un grupo de moléculas hidrofóbicas con capacidad antioxidante, dentro de los cuales se encuentran:

- Beta-caroteno (precursor de vit. A): Su función se basa en la unión del beta-caroteno con el oxígeno, dando lugar a una molécula muy inestable siendo capaz de disminuir el daño de los radicales libres; este efecto podría ser mayor en pacientes fumadores con leucoplasia ya que presentan una concentración sérica menor.¹¹
- Licopeno: Es un carotenoide sin acción precursora de vit. A, se ha evidenciado en estudios actuales una potente acción anticarcinogénica por sus propiedades antioxidantes y su capacidad de modular cambios displásicos, deteniendo la progresión de TPM. Se ha confirmado que la administración de licopeno no muestra toxicidad, pero si se pueden presentar algunos efectos adversos como dolor de cabeza, náuseas y diarrea.¹⁹

4.2.2.2 Inhibición de proliferación epitelial

Se utiliza la vit. A y derivados (retinoides) o análogos que tiene la capacidad de actuar como la vit. A; ayudan a inhibir la proliferación epitelial y la queratinización.¹⁹

➤ **Retinoides:** Son activos en la prevención del cáncer y se ha tenido éxito con la tretinoína, etretinato, fenretidina y los nuevos retinoides receptor-selectivos han demostrado que pueden mediar múltiples mecanismos antineoplásicos como.¹⁹

- Inducción de la diferenciación celular
- Inhibición de la apoptosis
- Supresión de la carcinogénesis

Mantienen el equilibrio entre crecimiento, diferenciación y pérdida celular que se encuentra alterado en los trastornos potencialmente malignos.²⁰

Combinando retinoides con interferones producen un efecto sinérgico proliferativo y de antidiferenciación de algunos tumores sólidos.¹⁹

Un estudio de Scardina y cols. con 10 años de experiencia en el tratamiento de las leucoplasias la isotretinoína tópica mostró un 85% de reducción de las lesiones y desaparición de fenómenos displásicos en ausencia de reacciones adversas.¹⁹

Sistémicamente se utiliza la isotretinoína y el etretinato a dosis de 1-1.5mg/kg/día obteniendo un alto porcentaje de casos con reducción o desapariciones de las lesiones²⁰ ; el etretinato en dosis de 30 mg/día de 3 a 6 meses ha dado buen resultado mejorando el 71% de los casos sin presentar efectos adversos que requiriesen interrumpir el tratamiento.²¹

La fenretidina se ha utilizado como quimioprevención asociada al tratamiento quirúrgico, en dosis de 200 mg/4 veces al día ayuda a prevenir recidivas y nuevas localizaciones²¹; también se ha usado el acetrín para tratar desórdenes severos de queratinización.²⁰

Existen inconvenientes del uso de retinoides. tabla 2.

Tabla 2. Efectos adversos del uso de retinoides.

Efectos adversos del uso de retinoides.

- Toxicidad del fármaco por hipervitaminosis
- Alteraciones óseas cutáneas y mucosas
- Alopecia
- Conjuntivitis
- Efectos teratogénicos
- Se ha tenido una alta tasa de recurrencia de la lesión dos o tres meses después de suspender el tratamiento

No se ha tenido evidencia de que los retinoides puedan prevenir la transformación maligna de los TPM.¹⁹

➤ Vitamina E: Son compuestos relacionados estructuralmente con el alfa-tocoferol, tiene efectos antioxidantes previniendo el inicio y progresión del cáncer; sus principales mecanismos de acción son:

- Depuración de radicales libres
- Mantenimiento de la integridad de la membrana celular
- Inhibición del crecimiento de las células neoplásicas
- Promoción de la apoptosis
- Inhibición de la formación de nitrosamina
- Favorecimiento de la función inmunológica

Se puede administrar vía oral en dosis de 400 UI por día¹⁹. Figura 35

Kang y cols afirman que es capaz de inducir selectivamente la apoptosis de células cancerígenas sin afectar las células normales.¹⁹



Figura 35. Cápsulas de Vitamina E de 400 UI.⁵⁴

4.2.3 Terapia fotodinámica

Es una alternativa terapéutica novedosa y mínimamente invasiva. La técnica se realiza en dos pasos: la aplicación de un fotosensibilizante (FS) tópico o sistémico (intravenosa u oral), que se acumula en el tejido diana por un periodo de tiempo, seguido de lo cual, se aplica irradiación de luz visible en dosis no dañinas; ésta se aplica a través de una fuente de luz con una longitud de onda adecuada sobre el tejido diana para la activación del FS y producir la muerte de las células que absorben el FS.²² Figura 36



Figura 36. Leucoplasia en lengua, colocación del FS, se le aplica terapia FD, se revisa la zona tratada 36 hrs después del tratamiento.⁵⁵

Uno de los fotosensibilizantes utilizados es el 5-aminolevulínico (ALA), que ha demostrado ser efectivo en la terapéutica para leucoplasia y eritroplasia ²⁰, se aplica de forma tópica en forma de emulsión del 10% y al 20%; su eliminación del tejido diana y del organismo es en las primera 48 hrs. Los mecanismos de muerte celular relacionados con la citotoxicidad de la terapia fotodinámica son apoptosis y necrosis.²²

Una dosis de luz baja y una concentración de FS baja causan apoptosis; mientras que una concentración alta de estos dos factores llevan a la necrosis.²²

Las fuentes de luz disponibles para la terapia fotodinámica son: lámparas de banda ancha, LED y láseres; los dos primeros son fuentes de luz no coherentes y el último es luz coherente, sus longitudes de onda son en un rango de 600-800 nm (ventana terapéutica) son consideradas óptimas para la terapia fotodinámica, en este rango la energía de cada fotón es lo suficientemente alta para excitar al FS y a su vez lo suficientemente baja para que la luz penetre en el tejido.²²

Una de las ventajas de la terapia fotodinámica es la ausencia o escasa cicatrización, necrosis de los tejidos altamente selectiva, realización de la terapia ambulatoria, y posibilidad de repetir la terapia varias veces sin crear resistencia.²²

Sus desventajas es que la profundidad del efecto es solo de 1-2 mm, por lo que es usado para los trastornos superficiales de anchura de 1mm.²³

4.3 Terapéutica quirúrgica

Cuando el trastorno desde el punto de vista histológico no presenta displasia epitelial severa se recomienda la terapia de laser de CO₂ o la crioterapia para eliminar la lesión.²⁴

4.3.1 Láser de Dióxido de carbono (CO₂)

El láser de CO₂ fue inventado en 1963 por Patel, pero fue hasta 1978 que Ben-Bassat describió su uso para lesiones intraorales; este laser pose una luz que se encuentra dentro del espectro infrarrojo y una longitud de onda de 10.600 nm, esto favorece en una buena absorción por parte del líquido intracelular y extracelular, ocasionando un rápido calentamiento de las zonas tratadas, provocando daño térmico, que sella vasos linfáticos y sanguíneos, esto es una ventaja debido a que reduce el riesgo de diseminación hemática o linfática de posibles células malignas.²⁴

El efecto tisular del láser de CO₂ se produce principalmente por la generación de calor, este calor puede dar como resultado un aumento ligero de la temperatura, carbonización fusión o vaporización del material radiado (figura 37); su acción sobre los tejidos se producirá en dos tiempos: el primero la energía óptica se convierte en energía de vibración de las moléculas que absorben la radiación y en el segundo la energía de vibración se transforma en energía de traslación, es acompañada de un aumento de la temperatura muy focalizado y por consiguiente hay una descomposición química.²⁵



Figura 37. Vaporización de lesión en lengua.²⁴

El láser de CO₂ es totalmente absorbido por agua, incluso en tejidos de poco espesor; entonces cuando se somete un tejido hidratado a un haz de láser de CO₂, se produce una evaporación de agua que va seguida de una desnaturalización celular, por lo tanto se da un efecto de corte.²⁵ Figura 38

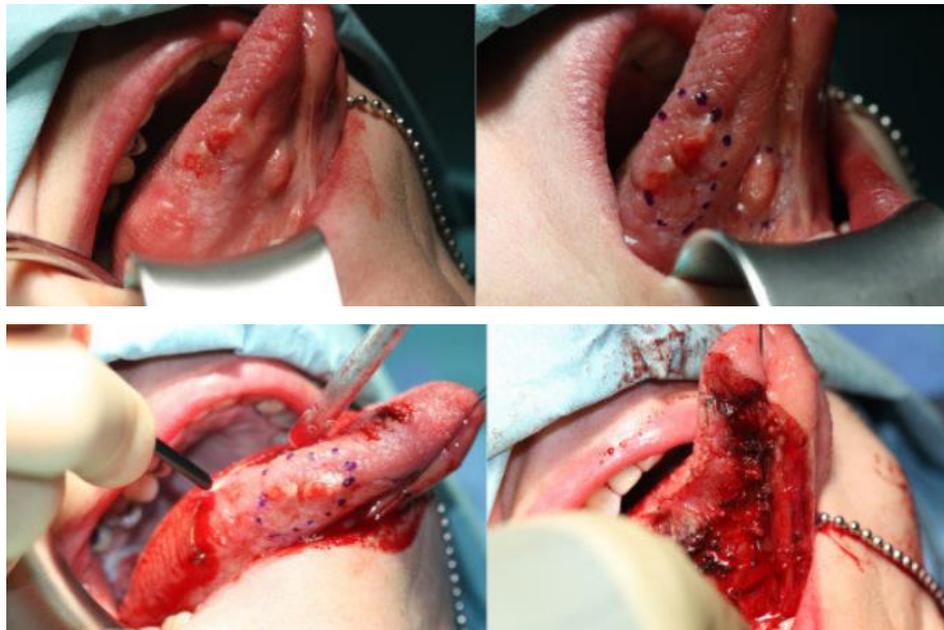


Figura 38. Eritroplasia en borde lateral de la lengua, marcando la zona a tratar, realizando el corte con láser, corte ya realizado en la lengua.⁵⁶

4.3.2 Crioterapia

La crioterapia es la destrucción deliberada de tejido por aplicación de frío extremo. La técnica básica de la crioterapia se enfatiza en una congelación rápida, el área a congelar debe de extenderse más allá de los límites de la lesión de 1-2 mm, posteriormente se hará una descongelación lenta y se repetirá el proceso de enfriamiento para maximizar la destrucción del tejido²⁷, esto permite que el tejido necrótico resultante se desprenda espontáneamente.²⁶

Los dos métodos reconocidos son con un sistema cerrado usando sondas y óxido nitroso y el sistema abierto con uso de aerosol de nitrógeno líquido y una punta de algodón.²⁷

➤ Óxido nitroso

La técnica con óxido nitroso es útil para el tratamiento de diversos TPM, en donde es necesaria una necrosis predecible; las sondas que se usan siguen el principio de expansión de Joule-Thompson el cual permite a las sustancias tener un cambio de temperatura cuando se mueve de un área de alta presión a una de baja presión.²⁷ Figura 39



Figura 39. Crioterapia C1-crioterapia en lengua, C2- post operatorio, C3- 6 meses después de la terapia.⁵⁷

Existen criosondas modernas que se pueden equipar con una punta que monitorea la temperatura para seleccionarla y tener mayor control.²⁷

Para lesiones premalignas y malignas se recomienda someterse a 3 ciclos de congelación/descongelación por 2 minutos, para lesiones más pequeñas los ciclos

de congelación son más cortos de 20-30 segundos. Se ha determinado que la mayoría de los tejidos se congelan a -2.2°C y la temperatura debe de estar por debajo de -20°C para que ocurra la muerte celular.²⁷

➤ Nitrógeno líquido

El nitrógeno líquido alcanza una temperatura de hasta -196°C , es un líquido incoloro, inodoro e insípido, en mucosas alcanza una temperatura súbita de -40°C y -50°C suficientes para producir necrosis en variedades de neoplasias ya que destruye las células vivas tumorales; aplicando hisopos saturados de nitrógeno líquido producirá una capa congelada, sin exceder la profundidad de 1.5 mm.²⁸

El enfriamiento por contacto sobre la mucosa bucal, sin penetrar en ella propicia la destrucción de la superficie epitelial, por necrosis local de los tejidos *in situ*, los desvitaliza, licua y permite el desprendimiento de la parte necrosada, sin desorganizar los planos, por lo cual es mínima la diseminación de las células tumorales.²⁸ Figura 40

La criocirugía produce la muerte de las células a través de diferentes mecanismos como: formación de cristales intra y extracelulares (aumenta con la rapidez de la congelación), deshidratación y concentración tóxica de los electrolitos intracelulares (incrementa con la lentitud de la descongelación); esto favorece la técnica basada en la congelación súbita, seguida de una descongelación lenta y espontánea.²⁸

La capa basal epitelial es severamente dañada después de la crioterapia, mientras que las capas para basales e intermedias de epitelio son menos afectadas; la reepitelización ocurre dentro de 7 a 12 días en boca.²⁸



Figura 40. Leucoplasia en mucosa yugal, nitrógeno líquido aplicado en la lesión.⁵⁸

4.3.3 Cirugía convencional

La cirugía convencional implica la escisión de la lesión con control de márgenes, a menudo no es factible para lesiones extensas o en aquellas donde por la localización anatómica no se pueda llevar a cabo la cirugía.²⁹ La cirugía se recomienda en lesiones con displasia epitelial severa o carcinoma in situ; el método tradicional es extirpación quirúrgica con bisturí.³⁰

Las áreas de la mucosa en donde ocurrió la escisión cicatrizarán por segunda intención y puede tener cambios cicatrizales desfavorables que restringen la función oral.³⁰ Las lesiones grandes y generalizadas que se extirpan pueden requerir la transferencia de tejido libre para reconstruir estructura del defecto.³⁰

Figura 41

La ventaja de la cirugía convencional es que se puede analizar histopatológicamente toda la lesión, aunque de esta ya se haya tomado una biopsia incisional. Esta técnica se asocia con una tasa de recurrencia de 10-34%.³⁰

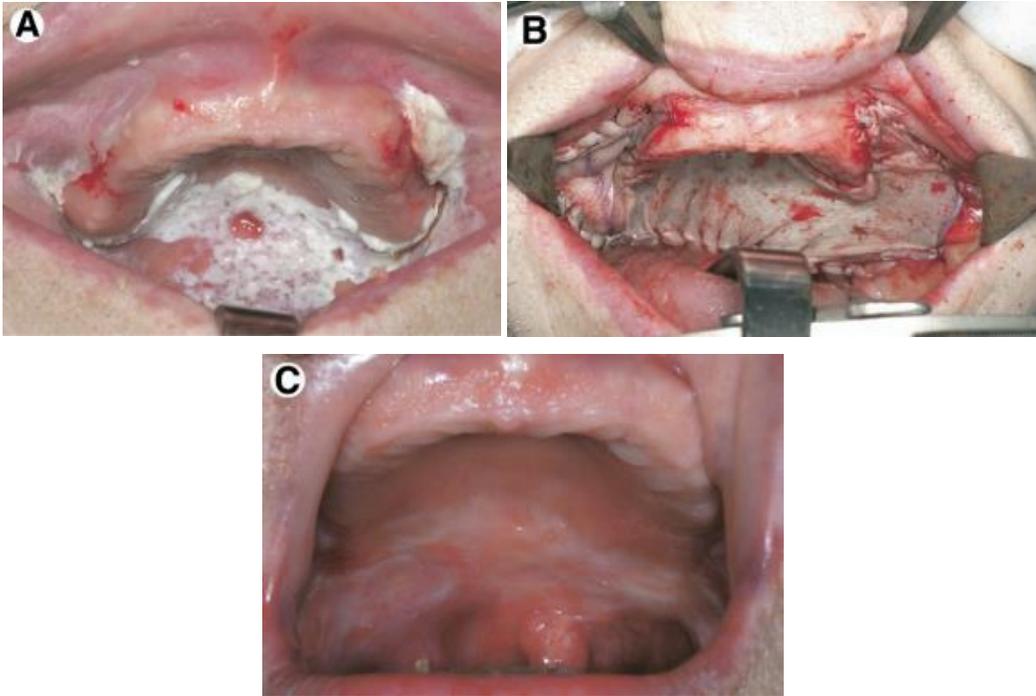


Figura 41. A. Leucoplasia verrucosa proliferativa en paladar blando y duro, B. escisión completa de la lesión y reconstrucción con piel, C. posoperatorio completamente curado.⁵⁹

5. CONCLUSIONES

Es importante que el cirujano dentista realice una correcta exploración bucal y no sólo se enfoque a los tejidos duros, si no también explorar los tejidos blandos, esto para poder descartar la presencia de algún tipo de lesión en mucosa yugal, lengua o encía, etc.

El diagnóstico de los TPM se lleva a cabo mediante la identificación clínica, en el caso de la leucoplasia y eritroplasia se realiza después de haber descartado cualquier lesión blanca o roja y no se hayan asociado a ninguna etiología. Después del diagnóstico clínico se debe realiza una biopsia y su posterior análisis histopatológico, el cual nos confirmará la ausencia o presencia de displasia epitelial ya sea leve, moderada o severa.

Una vez obtenido el diagnóstico histopatológico, se debe decidir una terapéutica tomando en cuenta los hábitos nocivos, localización, el tamaño de las lesiones, y el grado de displasia o neoplasia maligna, para hacer una correcta eliminación de la lesión.

Existen diversas terapias las cuales se basan en diversos mecanismos como la suspensión de hábitos nocivos, uso de antioxidantes para suprimir la carcinogénesis.

En casos de displasia moderada y severa se utiliza la terapia fotodinámica que mediante fotosensibilizantes expuestos a una luz producen la muerte de las células que lo absorbieron, dejando una nula o escasa cicatrización.

También se pueden emplear las terapias quirúrgicas como la crioterapia con óxido nitroso o nitrógeno líquido en la cual el proceso debe de ser un enfriamiento súbito y una lenta descongelación esto mediante ciclos. El láser de dióxido de carbono (CO₂) que mediante luz infrarroja produce un calentamiento del tejido lo cual puede provocar una vaporización de la lesión o su escisión. La cirugía convencional se recomienda en casos de carcinoma in situ.

Las alternativas terapéuticas no son definitivas por lo que es importante realizar seguimiento a largo plazo de los pacientes con TPM.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Toledo Cabarcos Yudenia, Suárez Sori Boris, Mesa López Adelaida, Albornoz López del Castillo Carlos. Caracterización clínico e histopatológica de la leucoplasia bucal. AMC [Internet]. 2018 Ago [citado 2021 Enero 26]; 22(4): 432-451. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552018000400432&lng=es
2. Estrada Pereira Gladys Aída, Zayas Simón Oscar Primitivo, González Heredia Eugenia, González Alonso César, Castellanos Sierra Georgina. Diagnóstico clínico e histopatológico de la eritroplasia bucal. MEDISAN [Internet]. 2010 Jun [citado 2021 Febrero 03]; 14(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192010000400003&lng=es.
3. Tovío Martínez E, Carmona Lorduy M, Díaz-Caballero A, Harris Ricardo J, Lanfranchi Tizeira H. Expresiones clínicas de los trastornos potencialmente malignos en la cavidad oral. Revisión integrativa de la literatura. Universitas Odontologica. [Internet]. 2018; [citado 2021 Enero 28]; 37(78). Disponible en: <https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/revUnivOdontologica/article/view/23643>
4. Escribano-Bermejo M., Bascones-Martínez A... Leucoplasia oral: Conceptos actuales. Av Odontoestomatol [Internet]. 2009 Abr [citado 2021 Febrero 01]; 25(2): 83-97. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852009000200004&lng=es.
5. Gómez K. Lesiones de la mucosa oral que requieren derivación para estudio. FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria [Internet]. 2020 [citado 2021 Enero 31];27(5):219-222. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1134207219302683#>
6. Nachón GMG, García-Rivera ME, Nachón-García FJ, et al. Tabaquismo y cáncer bucal: una revisión teórica. Rev Med UV. [Internet]. 2010

- [citado 2021 Marzo 11];10(1):30-37. Disponible en: https://www.uv.mx/rm/num_anteriores/revmedica_vol10_num1/articulos/tab_aquismo.pdf
7. Martínez-Sahuquillo Márquez A., Gallardo Castillo I., Cobos Fuentes M.J., Caballero Aguilar J., Bullón Fernández P.. La leucoplasia oral: Su implicación como lesión precancerosa. Av Odontoestomatol [Internet]. 2008 Feb [citado 2021 Febrero 14] ; 24(1): 33-44. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852008000100003&lng=es.
 8. Hernández Martín M. Relación entre el consumo de alcohol y el cáncer. CT [Internet]. 2018 [cited 17 March 2021];:199-214. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/6573033.pdf>
 9. García-Pola Vallejo M, García Martin J, Seoane Leston J. Enfoque del diagnóstico y tratamiento de la leucoplasia oral. sociedad iberoamericana de información científica [Internet]. 2003 [citado 27 January 2021];. Disponible en: <https://www.siicsalud.com/des/expertoimpreso.php/20084>
 10. González Moles M, González Ruiz L. Leucoplasia oral, una revisión de los aspectos esenciales de su diagnóstico y tratamiento. Actualidad médica [Internet]. 2018 [cited 2021 Enero 27];103(803):44-46. Disponible en: https://actualidadmedica.es/articulo/803_ao01/
 11. Aguirre-Urizar J, Alberdi-Navarro J, Castellanos-Cosano L. leucoplasia oral como enfermedad premaligna: diagnostico, pronostico y tratamiento. Sociedad Española de Cirugía bucal [Internet]. 2017 [cited 29 January 2021];. Available from: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_557_Leucoplasia_oral.pdf
 12. Reibel J. Prognosis of oral pre-malignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. Crit Rev Oral Biol Med. [Internet]. 2003; [citado 17 Febrero 2021] 14(1):47-62.
 13. Santos García Antonio, Abad Hernández M. Mar, Fonseca Sánchez Emilio, Cruz Hernández Juan Jesús, Bullón Sopelana Agustín. Expresión proteica de p53 y proliferación celular en leucoplasias orales. Med. oral patol. oral

- cir. bucal (Ed.impr.) [Internet]. 2005 Feb [citado 2021 Febrero 22] ; 10(1): 01-08. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1698-44472005000100001&lng=es.
14. Batista Castro Zenia, Rodríguez Pérez Irene, Miranda Tarragó Josefa, Rengifo Calzado Enrique, Rodríguez Obaya Teresita, Fernández Jiménez Mónica Elena. Caracterización histopatológica de la leucoplasia bucal en La Habana durante 10 años. Rev Cubana Estomatol [Internet]. 2011 Dic [citado 2021 Enero 31] ; 48(4): 330-340. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072011000400004&lng=es.
15. Moret, Y, Rivera H, González J. Correlación clínico - patológica de la eritroplasia bucal con diagnóstico histopatológico de displasia epitelial en una muestra de la población venezolana. Acta Odontológica Venezolana [Internet]. 2007 [citado 2021 Febrero 12];46(2). Disponible en : <https://www.actaodontologica.com/ediciones/2008/2/art-6/>
16. Villa A, Woo S. Leukoplakia—A Diagnostic and Management Algorithm. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery [Internet]. 2017 [citado 2021 April 10];75(4):723-734. Disponible en: [https://www.joms.org/article/S0278-2391\(16\)31020-5/fulltext](https://www.joms.org/article/S0278-2391(16)31020-5/fulltext)
17. Jiménez C. Lesiones Rojas. Acta Odontológica Venezolana [Internet]. 2008 [cited 10 April 2021];46(1). Available from: <https://www.actaodontologica.com/ediciones/2008/1/art-23/>
18. Albornoz López del Castillo Carlos, Rivero Pérez Oscar, Bastian Manso Luis. Avances en el diagnóstico de las lesiones cancerizables y malignas del complejo bucal. AMC [Internet]. 2010 Oct [citado 2021 Marzo 29] ; 14(5). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552010000500019&lng=es.
19. González, A., Espinosa, N., Pérez-H, JJ., Casado, L., Cerero, R. Papel de los antioxidantes en la promoción de la salud oral. Cient Dent [Internet].

- 2008 [citado 2021 Abril 08]; 5;2:107-115 Disponible en: <http://www.natruzeutia.com/wp-content/uploads/2015/05/15-Papel-de-los-antioxidantes-en-la-promocion-de-la-Salud-Oral.pdf>
20. Vidal J, Flores L, Innocenti C, rivarola E. Leucoplasia oral tratada con retinoides y vitamina E. Revista Médica Universitaria [Internet]. 2016 [citado 2021 Abril 08];12(2). Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/80528361.pdf>
21. Moret Y, Sakkal R. uso de los antioxidantes en el tratamiento de la leucoplasia bucal. Acta odontológica Venezolana [Internet]. 2005 [cited 8 April 2021];43(2). Available from: https://www.actaodontologica.com/ediciones/2005/2/uso_antioxidantes_tratamiento_leucoplasia_bucal.asp
22. Viñals Narvaez A, Muñoz Corcuera M. Terapia fotodinámica para el tratamiento de lesiones orales potencialmente malignas. Revista Colombiana de Cancerología [Internet]. 2016 [citado 2021 Abril 09];20(1):28-36. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cancerologia-361-articulo-terapia-fotodinamica-el-tratamiento-lesiones-S0123901516000032>
23. Sanchez Franco F. Puesta al día en los tratamientos no quirúrgicos de la leucoplasia oral [licenciatura]. facultad de odontología de la universidad de Sevilla; 2016. [citado 2021 Enero 27] Disponible en: <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/64253/TFG%20F.%20JAVIER%20S%C3%81NCHEZ.pdf?sequence=2>
24. Moguedas Vegara A. tratamiento de las leucoplasias orales mediante el láser de dióxido de carbono [Doctorado]. Departamento de cirugía Universitat Autònoma de Barcelona; 2016. [citado 2021 Abril 07] Disponible en: <https://www.tesisenred.net/bitstream/handle/10803/393916/amv1de1.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
25. García-Ortiz de Zárate Fernando, España-Tost Antonio Jesús, Berini-Aytés Leonardo, Gay-Escoda Cosme. Aplicaciones del láser de CO2 en

- Odontología. RCOE [Internet]. 2004 Oct [citado 2021 Abril 04] ; 9(5): 567-576. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1138-123X2004000500007&lng=es.
26. Kujan O, N Azzeghaiby S, Tarakji B, Abuderman A, Sakka S. Cryosurgery of the oral and peri-oral region: a literature review of the mechanism, tissue response, and clinical applications. J Investig Clin Dent [Internet]. 2012 [cited 8 April 2021];4(2):71-77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23001938/>
27. Farah C, Savage N. Cryotherapy for treatment of oral lesions. Australian Dental Journal [Internet]. 2006 [cited 8 April 2021];51(1):2-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16669469/>
28. Estrada Pereira Gladys Aída, Márquez Filiu Maricel, González Heredia Eugenia, Hernández Álvarez Galina. Aplicación del nitrógeno líquido en el tratamiento de pacientes con leucoplasia bucal. MEDISAN [Internet]. 2013 Abr [citado 2021 Abril 08] ; 17(4): 669-676. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192013000400014&lng=es.
29. Vedtofte P, Holmstrup P, Hjørting-Hansen E, Pindborg JJ. Surgical treatment of premalignant lesions of the oral mucosa. Int J Oral Maxillofac Surg. [Internet]. 1987 Dec [citado 2021 Abril 19];16(6):656-64. doi: 10.1016/s0901-5027(87)80049-8. Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3125262/>
30. Kademani D, Dierks E. Surgical management of oral and mucosal dysplasias: The case for surgical excision. J Oral Maxillofac Surg. 2007 Feb [citado 2021 Abril 19]; 65(2):287-92 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17236935/>
31. https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fapp.emaze.com%2F%40AWOFFQFF&psig=AOvVaw0IIN_rVZgs8GGTTkyyPYpx&ust=1618813077513000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCJDYlvOYh_ACFQAAAAAdAAAAABAF

32. https://www.freepik.es/vector-premium/nuez-betel-areca-aislada-semilla-palma-areca-catechu-masticando-betelnut-planta-india-hierba-asiatica-o-fruta-mascar-tabaco-efectos-nocivos-salud-nuez-cancerigena_9022383.htm
33. https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.youtube.com%2Fwatch%3Fv%3Dhc3aLfmr8dq&psig=AOvVaw2xonWv21o5yEBg7vtl2f8H&ust=1618814337886000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCNDq_8eYh_ACFQAAAAAdAAAAABAD
34. https://www.google.com/url?sa=i&url=http%3A%2F%2Fpensionadosjubilados.com%2Fvive-mejor%2Fsecretos-para-disfrutar-la-vejez%2F&psig=AOvVaw3SX0VtQ_gtdRlIO6Khyrmt&ust=161881445285000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCNj1gYWYh_ACFQAAAAAdAAAAABAD
35. https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.researchgate.net%2Ffigure%2Fp53-canonical-and-non-canonical-tumor-suppressor-roles-of-p53-p53-is-activated-by-a_fig1_325657277&psig=AOvVaw3SEgfbidS-go2HMEWK9Lq&ust=1618815032508000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCliP1paah_ACFQAAAAAdAAAAABAD
36. Van der Waal I. Oral leukoplakia, the ongoing discussion on definition and terminology. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015 Nov . [Internet]. 1;20(6):e685-92. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26449439/>
37. Fernández Moraga Alejandra, Marshall Maureen, Esguep Sarah Alfredo. Leucoplasia Verrucosa Proliferativa: A Propósito de un Caso Clínico. *Int. J. Odontostomat*. [Internet]. 2013 Dic; 7(3): 379-383. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2013000300007&lng=es.
38. <https://www.maxillaris.com/hemeroteca/200810/imagenesmo.pdf>
39. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/hiperplasia>
40. Woo, SB. Oral Epithelial Dysplasia and Premalignancy. *Head and Neck Pathol* **13**, 423–439 (2019) Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12105-019-01020-6#citeas>

41. <https://www.semanticscholar.org/paper/Biopsy-and-histopathologic-diagnosis-of-oral-and-Poh-Ng/dd23d1911f6a7e2a7a0139590ae99531d4529e9/figure/2>
42. <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=77126>
43. <https://scielo.isciii.es/pdf/odonto/v24n1/original9.pdf>
44. Vicente Cuevas M., Olmedo Sanlaureano S., Jiménez Moya A.. Lupus eritematoso sistémico: A propósito de un caso clínico con presentación cutánea. Rev Pediatr Aten Primaria [Internet]. 2013 Mar; 15(57): 55e5-55e9. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322013000100006&lng=es.
45. <https://www.maxillaris.com/hemeroteca/201001/imagenesmo.pdf>
46. Zini-Carbone Claudia Norma Haydee, Medina María de las Mercedes, González María Mercedes. Lengua Geográfica en Niños: Dos Casos Clínicos. Odontoestomatología [Internet]. 2019 Dic [citado 2021 Abr 18] ; 21(34
47. <http://reportesvillarroel.blogspot.com/2013/10/fumar-de-forma-invertida-esta-asociado.html>
48. https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fdigitalnet.unirioja.es%2Fdescarga%2Farticulo%2F6177841.pdf&psig=AOvVaw19i-yrBf3RPq1gIH_ULq-5&ust=1618865605196000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCPIawqPXiPACFQAAAAAdAAAAABAD
49. <http://repositorio.uft.cl/bitstream/handle/20.500.12254/789/River%C3%B3n-%20Toro%202018.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
50. https://www.actaodontologica.com/ediciones/2003/3/candidiasis_eritematos_a_cavidad_bucal.asp
51. <https://www.actaodontologica.com/ediciones/2012/3/art-7/>
52. Huang TT, Huang JS, Wang YY, Chen KC, Wong TY, Chen YC, Wu CW, Chan LP, Lin YC, Kao YH, Nioka S, Yuan SF, Chung PC. Novel quantitative analysis

- of autofluorescence images for oral cancer screening. *Oral Oncol.* 2017 May;68:20-26 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28438288/>
53. <https://www.farmaciapvr.com/producto/retin-a-0-1/>
54. <https://www.farmaciasanpablo.com.mx/vitaminas-y-suplementos/suplementos-alimenticios/suplementos-y-complementos/aurax/p/00000000060360007>
55. Stájer A, Kajári S, Gajdács M, Musah-Eroje A, Baráth Z. Utility of Photodynamic Therapy in Dentistry: Current Concepts. *Dent J (Basel)*. 2020 May 7;8(2):43. Disponible en:
56. https://www.researchgate.net/figure/CO2-laser-excision-of-oral-cancer-Top-left-patient-presented-with-a-multinodular-lesion_fig2_224870189
57. Natekar M, Raghuvver HP, Rayapati DK, Shobha ES, Prashanth NT, Rangan V, Panicker AG. A comparative evaluation: Oral leukoplakia sur- . A comparative evaluation: Oral leukoplakia surgical management using diode laser, CO2 laser, and cryosurgery. *J Clin Exp Dent.* 2017;9(6):e779-84. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32392793/>
<https://mobiroderic.uv.es/bitstream/handle/10550/61222/6039666.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
58. Prasad M, Kale TP, Halli R, Kotrashetti SM, Baliga SD. Liquid nitrogen cryotherapy in the management of oral lesions: a retrospective clinical study. *J Maxillofac Oral Surg.* 2009 Mar;8(1):40-2. doi: 10.1007/s12663-009-0010-2. Epub 2009 Jun 10. PMID: 23139468; PMCID: PMC3454021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3454021/>
59. Kademani D, Dierks E. Surgical management of oral and mucosal dysplasias: The case for surgical excision. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Feb;65(2):287-92 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17236935/>