



UNIVERSIDAD DE
CIENCIAS MÉDICAS
"Dr. Raúl Dorticós Torrado"

VI Festival De Las Ciencias Médicas

Características histológicas de la leucoplasia bucal con displasia epitelial.

Autores:

Daniela Rodríguez Caballero¹. <https://orcid.org/0000-0002-2111-4969>.

Roberto Castellanos Hernández². <https://orcid.org/0000-0003-4759-534X>.

Annerys Morfi Crespo³. <https://orcid.org/0000-0001-6808-3445>.

Tutora:

Marlen Llanes Torres⁴. <https://orcid.org/0000-0002-3633-8543>.

1- Estudiante de 2^{do} año de Medicina.

2- Estudiante de 2^{do} año de Medicina. Alumno ayudante de la Especialidad de Neurología.

3- Estudiante de 2^{do} año de Medicina. Alumna ayudante de la Especialidad de Anestesiología.

4- Especialista en 1er grado en Histología y MGI. Profesor Instructor. Universidad Ciencias Médicas Raúl Dorticós Torrado. Cienfuegos.

Marzo, 2022

"Año 64 de la Revolución"

RESUMEN

Las lesiones de la cavidad bucal resultan un fuerte indicador del estado de salud general del individuo. La leucoplasia bucal, lesión premaligna que puede presentar diferentes grados de displasia epitelial su principal complicación es evolucionar al cáncer. El objetivo de esta revisión bibliográfica es describir las principales características histológicas observadas en pacientes con diferentes grados de displasia epitelial, para lo cual se emplearon 37 referencias bibliográficas, 8 de Scielo, 4 Pubmed, 2 Cochrane database, se revisaron además revistas de estomatología, anuario estadístico de Cuba.

Palabras clave: Leucoplasia bucal, Displasia epitelial, Cáncer.

INTRODUCCIÓN

Las lesiones de la cavidad bucal resultan un fuerte indicador del estado de salud general del individuo. Se ha señalado una prevalencia de lesiones bucales que oscila entre 45 a 65% de la población. Reflejando dentro de estas, las lesiones de color blanquecino, unas de las más reportadas y asociadas a diversos factores pudiendo aparecer de forma hereditaria o adquirida.^{1,2}

Cualquier condición que incremente el grosor epitelial de la mucosa distanciando la superficie del lecho vascular produce apariencia de blancura. La causa más frecuente aparece por ensanchamiento de la capa de queratina denominada hiperqueratosis.^{3,4}

Las lesiones blanquecinas, constituyen aproximadamente 24,8% de las lesiones bucales y dentro de estas la leucoplasia reporta tasas entre 0,3 a 3,6%.⁵

La leucoplasia oral (LO) es la lesión precancerosa más frecuente de la mucosa bucal, es definida desde hace algunos años bajo un contexto eminentemente clínico, como una lesión predominantemente blanca de la mucosa oral que no puede caracterizarse o catalogarse como ninguna otra lesión definida y en la que existe un riesgo constatado de desarrollar cáncer oral. La leucoplasia de la mucosa bucal (LMB) es la lesión potencialmente maligna más frecuente en las membranas mucosas de la boca.^{6,7}

La prevalencia de la leucoplasia bucal varía considerablemente cuando se comparan varios países, de 0,4 % al 17 %. En países de Europa del Este se han reportado

prevalencias mayores del 54 %⁸. Para España y otros países desarrollados de nuestro entorno, probablemente es más razonable aceptar una prevalencia del 0.5%.⁹

La leucoplasia es una lesión francamente preneoplásica, pero no existe un criterio uniforme en las cifras informadas acerca de su transformación maligna, estas cifras transcurren entre valores extremos que van desde el 4 % hasta el 50 %⁸. Santana reportó que un 7 % de transformación maligna y un 12 % de queratosis, al parecer no malignos, eran en realidad carcinomas invasores.¹⁰

La leucoplasia en Cuba constituye uno de los principales problemas de Salud Pública desde hace más de tres décadas.¹¹

En los servicios de Cirugía Maxilofacial de la provincia Cienfuegos, durante el 2018, fueron atendidos y diagnosticados como portadores de LB un total de 58 pacientes, comprendidos en los grupos de 19 a 59 años con 35 pacientes y en el grupo de 60 años y más, 23 casos.¹²

El principal factor etiológico de la leucoplasia oral es el consumo de tabaco en sus diferentes formas y variedades. Sabemos que los fumadores tienen 7 veces más riesgo que los no fumadores de desarrollar leucoplasias, y que este aumenta progresivamente en relación a la cantidad de tabaco consumido y a la antigüedad del hábito.⁸

Los fumadores desarrollan leucoplasias que se localizan fundamentalmente en el suelo de la boca, en contraposición a los pacientes no fumadores que las desarrollan sobre todo en el borde lateral de la lengua.⁸

El consumo de alcohol también se ha considerado clásicamente como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de leucoplasia, lo que probablemente se relaciona con el incremento de la solubilidad de los carcinógenos y la atrofia de la mucosa oral producida por el alcohol. Debe resaltarse la extraordinaria potenciación del riesgo que se produce con el consumo combinado de tabaco y alcohol. La infección crónica por *Cándida Albicans* también ha sido señalada como un agente etiológico de leucoplasia, especialmente en las formas que se localizan en la mucosa oral retrocomisural.⁸

Desde el punto de vista clínico las leucoplasias se subdividen en homogéneas y no homogéneas,¹³ sin embargo, en Cuba la nomenclatura más utilizada es la de Santana Garay, que las clasificó en queratosis difusa, focal y leucoplasia, a la que posteriormente

se le agregó la leucoplasia maculosa bucal (LMB), debido a que esta última variedad constituyó la lesión paradigmática de una dinámica agresiva, que de una simple queratosis difusa culminó en un carcinoma epidermoide bucal(CEB).¹⁰ Aproximadamente entre el 15,8 % al 48,0 % de los CEB se han asociado a lesiones leucoplásicas en el momento de su diagnóstico.¹⁴

La principal complicación de la leucoplasia oral es su evolución a cáncer. Esto ha sido demostrado claramente en amplios estudios de seguimiento, estimándose que aproximadamente el 50 % de los carcinomas orales aparecen como consecuencia de la transformación maligna de leucoplasias. Aunque existe una amplia variedad de datos relativos a la tasa de malignización de la leucoplasia oral, parece razonable asumir que el 1% de los pacientes con leucoplasia desarrollarán un cáncer oral cada año.^{9,15}

El cáncer bucal se considera como la séptima neoplasia maligna más común que afecta a la población masculina a nivel mundial. Se observa con frecuencia en los grupos etarios de adultos que se encuentran entre la sexta y octava década de vida. En raras ocasiones se desarrolla y se hace presente en la población juvenil. Su causa es multifactorial, ya que se encuentra asociada tanto a factores intrínsecos como extrínsecos.^{11, 16}

En Cuba en el año 2017 y 2018 la mortalidad por cáncer de labio, cavidad bucal y faringe se ubicó en el séptimo lugar con una tasa de mortalidad general de 7.4 y 7.3 por 100000 habitantes respectivamente, siendo el sexo masculino el que mayor número de casos aporta para una tasa de 12.1 por 100000 habitantes contra 2.1 por 100000 habitantes en el sexo femenino para una razón de 4.7 hombres por cada mujer.¹⁷

Existen una serie de factores clínicos, histopatológicos y moleculares que incrementan el riesgo de desarrollo de cáncer sobre leucoplasias orales. Entre los factores clínicos asociados al riesgo de cáncer se encuentran la edad avanzada, la evolución prolongada (leucoplasias antiguas), el sexo femenino, la localización en el borde lateral de la lengua y suelo de la boca, las formas clínicas no homogéneas, el tamaño de la lesión (leucoplasias grandes) y la ausencia de factores etiológicos (leucoplasias idiopáticas). El borde lateral de la lengua y el suelo de la boca son las localizaciones más estrechamente asociadas al desarrollo de cáncer sobre leucoplasia.^{15,18}

Microscópicamente se observaron diferentes alteraciones histológicas como son: el desarrollo de un proceso de queratinización, que es su rasgo esencial pues le da su aspecto clínico blanco, los cambios en el grosor epitelial, las ulceraciones en el epitelio de la mucosa y la presencia de displasia epitelial, así como los cambios celulares en el tejido conjuntivo subyacente.¹⁹

La presencia de displasia epitelial constituye actualmente la herramienta Gold standar para evaluar el riesgo de malignización. En este sentido se acepta que la tasa de transformación maligna se eleva al 40 % de las lesiones que presentan displasia epitelial severa.^{9, 15,18,20}

El análisis histológico de la leucoplasia oral demuestra que la mayoría de los casos (80%) presentan hiperplasia epitelial, lo que hace referencia a un aumento del número de células en un epitelio sin atipia que mantiene un patrón estructural y madurativo normal. El resto de las leucoplasias (20%) desarrollan displasia epitelial^{9,15,18,20}, establecida por un crecimiento desordenado del epitelio, que consiste en una pérdida de uniformidad y orientación arquitectónica de las células, unido a alteraciones celulares como el aumento del tamaño y número de los nucléolos; hiper cromatismo nuclear, pleomorfismo nuclear, aumento de la relación núcleo/citoplasma y aumento de la actividad mitótica.²¹

Los signos displásicos en relación a una desestructuración del epitelio son: crestas epiteliales en forma irregular, hiperplasia de la capa basal, hiper celularidad y un patrón alterado en la maduración de los queratinocitos. La displasia epitelial actualmente se considera como el indicador más significativo, que apunta a mayor probabilidad de transformación maligna de la leucoplasia, sin embargo, su diagnóstico es esencialmente subjetivo.²¹

La clasificación vigente dada por la OMS agrupa las leucoplasias displásicas según su gravedad en ligera, moderada y severa, este ordenamiento depende de la frecuencia de los cambios displásicos, entendiéndose profundidad y extensión, que determinan el grado de afectación de los estratos del epitelio, ya sean en los profundos de forma aislada, en los estratos profundos e intermedios o en la totalidad del epitelio.²¹

La determinación subjetiva de los rasgos displásicos es de suma importancia, porque constituye un procedimiento de valor en el diagnóstico histopatológico, no obstante, se

persigue establecer criterios que permitan la clasificación del fenómeno displásico según el grado de severidad lo más preciso posible.²²

Para ello se han utilizado marcadores clínicos, histológicos, y moleculares que pudieran en un futuro contribuir a predecir el riesgo de un paciente para padecer un cáncer; pero actualmente no se dispone de un solo factor predictivo, clínicamente útil y basado en la evidencia de transformación maligna para las leucoplasias.²³

Actualmente, el diagnóstico microscópico se efectúa en Cuba y en el mundo según los criterios de profundidad en la ocurrencia de los cambios morfológicos intraepiteliales y subepiteliales, con el objetivo de determinar la gravedad de la displasia dentro de una lesión leucoplásica homogénea o no, para lo cual los métodos empleados frecuentemente en los servicios de histopatología se basan en el uso de técnicas bicromáticas habituales y no se precisa con objetividad la magnitud de los cambios citológicos que pudieran dar elementos para un mejor diagnóstico.^{24,25}

Por tal razón se considera importante describir las principales características histológicas observadas en pacientes con diferentes grados de displasia epitelial.

Desarrollo

La necesidad de establecer una definición para las lesiones blancas orales, las lesiones precancerosas y las condiciones que las favorecen es claramente reconocida. Ello ha hecho que sean muchas las personas y organizaciones que hayan dado definiciones a la palabra leucoplasia.

Leucoplasia proviene del griego y su significado etimológico procede de dos palabras “leuco” que significa blanco y “plakos” que quiere decir placa. El dermatólogo Ernst Schwimmer fue el primero en utilizarla en 1877.^{9,26}

Algunos autores la describen como una “placa blanca que no puede ser caracterizada clínica ni patológicamente como ninguna otra enfermedad”, sin tener en cuenta los criterios histológicos.⁹ Mientras que otros excluyeron todas aquellas lesiones en las que se conocía la etiología excepto en aquellos casos donde el tabaco era la causa.^{9,26}

La leucoplasia oral como lesión precancerosa fue descrita en el Simposio Internacional sobre Lesiones Orales Blancas en Uppsala en 1994, dejando la definición de la siguiente manera: “lesión predominantemente blanca de la mucosa oral que no puede

ser caracterizada como ninguna otra lesión, ni clínica ni histopatológicamente, y que tiene tendencia a la transformación maligna”.²⁷

En mayo de 2005, la Organización Mundial de la Salud (OMS) en colaboración con el Centro de Precáncer y Cáncer Oral del Reino Unido llevan a cabo la última definición, clasificación y terminología de la leucoplasia en Londres: “El término leucoplasia debería ser usado para reconocer placas blancas de riesgo cuestionable habiendo excluido otras enfermedades o desórdenes conocidos que no conlleven un aumento del riesgo de cáncer”. El término “desórdenes potencialmente malignos” fue el recomendado para referirse al precáncer. Incluye todas las situaciones orales patológicas que preceden a una lesión maligna, lo cual no significa que todas las lesiones precancerosas tengan necesariamente que transformarse en cáncer.^{9,26}

En la actualidad, se propone un diagnóstico provisional de leucoplasia basado en criterios clínicos y un diagnóstico definitivo para el que se requiere la eliminación de los factores etiológicos y, ante lesiones persistentes, el examen histopatológico. La importancia de estas lesiones radica en su capacidad de transformación en un carcinoma oral.⁹

Una revisión sistemática realizada por Stefano Petti en 2003 estima que el predominio de la leucoplasia a nivel mundial teniendo en cuenta 17 países entre los años 1986 y 2002 es de entre el 1,49% y el 2,6%.²⁶

Una revisión de la Cochhrane realizada por Lodi y cols del 2004 estiman la prevalencia de la leucoplasia oral entre el 1-2%. Podemos decir que los datos oscilan en un rango medio de entre el 0,5% y el 3%.²⁸

La leucoplasia en Cuba constituye uno de los principales problemas de Salud Pública desde hace más de tres décadas.²⁹

En los servicios de Cirugía Maxilofacial de la provincia Cienfuegos, durante el 2018, fueron atendidos y diagnosticados como portadores de LB un total de 58 pacientes, comprendidos en los grupos de 19 a 59 años con 35 pacientes y en el grupo de 60 años y más, 23 casos.³⁰

Actualmente se admite que el consumo del tabaco es el factor predisponente más común relacionado con la producción de leucoplasias orales, aunque una pequeña proporción de ellas no se asocian con una causa conocida considerándose que

alrededor del 80% se asocian al hábito de fumar ^{9,26}. Tanto es así, que el estudio longitudinal a 10 años de Gupta y cols realizado en India concluía que de no existir el consumo de tabaco en la población a estudio, la leucoplasia sería prácticamente inexistente. ³¹

La leucoplasia se inicia en la edad adulta de una forma anodina y en relación fundamentalmente con factores ambientales. Comienza como máculas blanquecinas asintomáticas y si no son descubiertas en una exploración rutinaria pueden pasar desapercibidas durante años. Puede aparecer como una lesión única, localizada, como lesiones difusas, ocupando extensas áreas de la mucosa oral, o incluso como lesiones múltiples. De igual forma, el aspecto clínico de la leucoplasia es muy heterogéneo, pudiendo variar desde áreas maculares, lisas y ligeramente blanquecinas y translúcidas, a placas netamente blancas, elevadas, gruesas, firmes y con superficie rugosa y fisurada. ²⁶

Podemos dividir la leucoplasia en dos grandes grupos, homogéneas que son asintomáticas y como mucho el paciente puede apreciar con la lengua una rugosidad cuando la mácula se convierte en placa, y no homogéneas que en algunos casos puede presentar una ligera sensación de ardor o escozor cuando la lesión se pone en contacto con alimentos ácidos o salados ^{9, 26}

Histológicamente, la leucoplasia puede presentar un patrón variable, que va desde una hiperqueratosis simple sin displasia epitelial hasta una displasia severa con fenómenos de atrofia o hiperplasia epitelial. Las leucoplasias sin displasia epitelial suponen el 80-90% de todas las leucoplasias. El rasgo histopatológico más constante viene dado por la presencia de hiperqueratosis. Esta puede ser una ortoqueratosis o una paraqueratosis o incluso estar presente ambas formas de queratinización. En la mayoría de los casos se acompaña de una hiperplasia epitelial debida a un aumento en espesor del estrato espinoso (acantosis) y es frecuente la papilomatosis. ²⁶

Se pueden reconocer varios tipos de cuadros microscópicos que pueden aparecer solos o combinados en una misma lesión leucoplasia.

La hiperqueratosis se caracteriza por un estrato córneo (epitelio hiperortoqueratinizado), con un estrato espinoso de espesor variable y un estrato granuloso prominente. Los

brotos epiteliales pueden estar algo profundizados. El tejido conectivo subepitelial no presenta generalmente infiltrado inflamatorio.³²

La hiperplasia epitelial muestra un epitelio engrosado en su totalidad con un aumento del índice mitótico de la capa basal y un aumento de la queratinización, que frecuentemente se manifiesta con una hiperparaqueratosis, aunque también puede darse la hiperortoqueratosis. El tejido conectivo presenta frecuentemente infiltrado linfoplasmocitario y, algunas veces, un infiltrado agudo. La mayor parte de las leucoplasias con marcada infiltración inflamatoria están asociadas con la presencia de *Candida albicans*.³²

En la displasia epitelial se pierde la clara limitación entre los estratos. Hay un marcado aumento del índice mitótico con atipias nucleares, hiperchromatismo y alteraciones de la polaridad celular.³²

La disqueratosis es frecuente. El estrato córneo puede faltar pero, si está presente, el predominio es hiperparaqueratótico con un conectivo con grados variables de inflamación.³²

Atendiendo a la presencia de displasia epitelial como dato fundamental, clásicamente se han distinguido dos tipos de leucoplasia, las displásicas y las no displásicas. Las leucoplasias orales con displasia constituyen el 20-15% y presentan anomalías atípicas en el epitelio suelen corresponderse con las formas clínicas no homogéneas, y pueden estar sobre infectadas por *Cándida*. La presencia de displasia epitelial, implica siempre una mayor capacidad de malignización.^{9,26}

Pindborg en 1977, utiliza el término displasia para describir lesiones en las cuales parte del espesor del epitelio está reemplazado por células que demuestran diferentes grados de atipia celular. Más tarde la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1978, establece los criterios histológicos que ocurren en la displasia epitelial.³³

Alteraciones estructurales que definen la displasia epitelial

1. Pérdida de polaridad de células basales.
2. Hiperplasia de la capa de células basales.
3. Aumento de la relación núcleo/citoplasma.
4. Crestas epiteliales interpapilares en forma de gotas.
5. Estratificación irregular del epitelio.

6. Excesiva cantidad de figuras mitóticas y mitosis en la mitad superficial del epitelio.
7. Pleomorfismo celular.
8. Hiperchromatismo nuclear.
9. Nucleolos agrandados.
10. Pérdida de adherencia intercelular.
11. Presencia de queratinización de células aisladas o en grupo en el estrato espinoso

Estos criterios nos permiten clasificarla en leve cuando solo se evidencian dos de estos hallazgos, moderada cuando encontramos entre tres y cuatro cambios y severa cuando se presentan cinco o más criterios.³³

Después de revisar la literatura de distintos autores, Warnakulasuriya, quien realizó una clasificación basándose en la cantidad, localización e intensidad de las alteraciones del epitelio de la mucosa oral pudo concluir que displasia epitelial leve es cuando todas las alteraciones se dan en el tercio basal del epitelio, displasia moderada cuando los cambios displásicos afectan los dos tercios inferiores del epitelio y displasia severa cuando los dos tercios del espesor del epitelio hayan sido afectados pero no en su totalidad. No es considerada una displasia severa cuando el epitelio está afectado en su totalidad sino Carcinoma In situ o carcinoma intraepitelial, es decir que no ha roto la membrana basal y no posee una capacidad invasiva.²⁹

Se convierte en un Carcinoma Epidermoide o invasivo cuando se encuentra en la etapa final de la alteración del epitelio, siendo la más frecuente de los cánceres orales representado por el 90% de casos.²⁹

Otero Rodríguez y colaboradores teniendo en cuenta la importancia y considerando que entre las lesiones premalignas que afectan la mucosa bucal es la leucoplasia la de mayor incidencia analizaron los cambios histopatológicos que ocurren en el epitelio bucal de pacientes con Leucoplasia contribuyendo al diagnóstico de esta entidad. Para ello se analizaron 38 biopsias de mucosa bucal de pacientes con leucoplasia atendidos en el Hospital Abel Santamaría de Pinar del Río. Se observó un incremento de la ortoqueratosis con relación a la paraqueratosis. Las características histopatológicas más frecuentes de la displasia resultaron ser: alteraciones de los clavos interpapilares, hiperchromasia del núcleo y el nucléolo y pérdida de la polaridad de células basales.³⁰

Fortin y colaboradores en su estudio sobre Expresión de E-cadherina y factor de crecimiento epidérmico en leucoplasias orales. Hallaron en las leucoplasias con displasia epitelial que la expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico fue de leve a moderada a nivel del estrato basal y suprabasal.³⁴

Batista Castro y colaboradores realizaron una investigación donde relacionaron desde el punto de vista histopatológico la displasia epitelial con la oncoproteína p53 en la leucoplasia bucal. Evidenciándose hiperplasia las células basales y suprabasales del epitelio, en los distintos grados de severidad de la displasia epitelial, lo que pudiera estar relacionado con el incremento progresivo de atipia celular.³⁵

En relación al tipo de queratinización y su relación con la displasia, Batista Castro y colaboradores señalaron en su investigación que a medida que aumenta el grado de severidad de la displasia epitelial, las variaciones histológicas en el tipo de la queratinización, la ortoqueratosis, la ortoparaqueratosis y la paraqueratosis se tradujeron en un incremento del recambio celular de forma descontrolada, con una pérdida de la capacidad de diferenciación celular. El recambio celular en la mucosa bucal fue de 41 a 57 días, la actividad mitótica pudo verse afectada por el estrés, la inflamación y los procesos de transformación preneoplásicos y neoplásicos, como ocurre en la displasia epitelial.³⁶

El nivel de riesgo de transformación maligna en la leucoplasia bucal se ha asociado con la presencia de la displasia en la medida en que se incrementa su grado de severidad y la tasa global presenta grandes variaciones que van del 0,13 al 17,5 % y es distinta en función del tiempo de seguimiento realizado sobre las mismas. El cáncer bucal lleva consigo el desarrollo de grados crecientes de displasia epitelial que no son más que el resultado de la acumulación de diversas alteraciones genéticas.¹¹

La displasia epitelial es considerada el más fuerte predictor histológico de la futura transformación maligna de la leucoplasia bucal. Batista Castro y colaborador hicieron una caracterización histopatológica de la leucoplasia bucal en La Habana durante 10 años. Con el objetivo de determinar la presencia y severidad de la displasia epitelial y su asociación con las alteraciones histológicas de los tejidos epitelial y conectivo de la mucosa en la leucoplasia bucal. Concluyendo que en la muestra de leucoplasia bucal estudiada existió un porcentaje elevado de displasia epitelial, con predominio de su

grado ligero y una asociación entre el grado de severidad con los diversos patrones de queratinización y la intensidad del infiltrado inflamatorio, lo que se consideró importante al analizar su evolución ante un diagnóstico determinado y su pronóstico.³⁴

En otro estudio realizado por Batista Castro y colaboradores sobre displasia epitelial y otros cambios histopatológicos en la leucoplasia bucal. La Habana, 1991-2001. Demostraron que existe una asociación entre el grado de severidad de la displasia epitelial con los diversos patrones de queratinización y la intensidad del infiltrado inflamatorio, lo que puede considerarse importante al analizar su evolución ante un diagnóstico determinado y su pronóstico.³⁵

El diagnóstico y el grado de displasia epitelial es un dato subjetivo y está sujeto a la valoración personal de cada observador, por ello son frecuentes las discrepancias entre ellos de los grados de displasia epitelial, sin embargo, existe un consenso a la hora de señalar la presencia o ausencia de displasia basada en los criterios histológicos.²³

Debido a la variabilidad de los rasgos celulares presentes y a los conceptos establecidos para identificar los diferentes grados de severidad de la displasia epitelial, es la razón por la cual desde la década del 80 se empezaron a buscar predictores específicos en estudios histoquímicos, morfométricos, y ultraestructurales y más recientemente en el campo de la biología molecular, con el objetivo de proveer indicadores pronósticos de mayor certeza.²⁴

Conclusiones

El conocimiento sobre los cambios histológicos de la leucoplasia resultan de gran interés para el Histopatológico y el Estomatólogo General Integral, quienes en conjunto pueden lograr un diagnóstico diferencial en otras lesiones blanquecinas que aparecen en la mucosa bucal y la existencias de áreas carcinomas infiltrantes en lesiones malignizadas, al fin de valorar el tipo de leucoplasia y la gravedad de la displasia que puede estar presente e indicar un tratamiento oportuno eficaz.

Referencias Bibliográficas

1. Guerra Cobián O, Sarracent Pérez H, Urbizo Vélez J. Diagnostic concordance of White lesions of oral cavity. Revhabancienméd [Internet]. 2014 Oct [citado 12 Abr 2019];13(5):[aprox. 10 p.]. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2014000500006&lng=es.

2. Brouns E, Baart J. The relevance of uniform reporting in oral leukoplakia: Definition, certainty factor and staging based on experience with 275 patients. *MedOral Patol Oral Cir Bucal*. [Internet]. 2013 Jan [Citado 11 Mar 2014].;18(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4317%2Fmedoral.18756>
3. Lee L, Chen P. Quantitative physiology and immunohistochemistry of oral lesions. *Biomed Opt Express*. [Internet]. 2013 Nov [Citado 12 Mar 2014].; 4(11):[aprox. 13 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1364%2FBOE.4.002696>
4. Pérez Torres L, Díaz Rojas P, Conde Mengana S, Rivero Manresa Y, Bello Díaz EA. Parámetros morfométricos de la mucosa en pacientes portadores de leucoplasia bucal con displasia epitelial. *AMC*. [Internet]. 2013 Ago [Citado 16 Mar 2014].;17(4):[aprox. 10 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552013000400005&lng=es.
5. Issrani R, Prabhu N. Oral proliferative verrucous leukoplakia: A case report with an update. *ContempClinDent*. [Internet]. 2013 Jan [Citado 13 Mar 2014]; 4(2):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4103%2F0976-237X.114887>
6. Monteiro Lourenço Queiroz SI, Costa de Medeiros AM, Pereira da Silva JS, Dantas da Silveira EJ. Clinical and histopathological evaluation and habits associated with the onset of oral leukoplakia and erythroplakia. *J BrasPatholMedLab*. [Internet]. 2014 [citado 24 may 2017]; 50(2): [aprox. 5 p.]. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442014000200144&lng=en&nrm=iso&tlng=en
7. Legrá Matos S, Laplace Pérez B, Martínez Pérez M, Marrero Rivas R, López Rodríguez Y. Seguimiento de cinco años de la leucoplasia de la mucosa bucal en pacientes de Holguín. *ccm* [Internet]. 2017 Sep [citado 27 Mayo 2019]; 21(3):[aprox. 9 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812017000300014&lng=es.
8. Quintana Salgado LA. Estudio patológico de las lesiones premalignas o preneoplásicas de los tejidos blandos en la cavidad. [Internet]. 2015 [citado 16

Nov 2016]. Disponible en: <https://es.slideshare.net/lualberts20/lesiones-premalignas-de-la-cavidad-oral>

9. González Moles MA, González Ruiz L. Leucoplasia oral, una revisión de los aspectos esenciales de su diagnóstico y tratamiento. Actual. Med. [Internet]. 2018; 103(803): [aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://doi:10.15568/am.2018.803.ao01>
10. Santana Garay JC. Prevención y diagnóstico del cáncer bucal. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. 2017.
11. Toledo Cabarcos Y, Suárez Sori B, Mesa López A, Albornoz López del Castillo C. Caracterización clínico e histopatológica de la leucoplasia bucal. AMC [Internet]. 2018 Ago [citado 31 Mayo 2019]; 22(4): [aprox. 19 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552018000400432&lng=es.
12. Dirección Provincial de Salud Cienfuegos. Departamento de Estadística. Registro de Actividades Estomatológicas. 2018.
13. Rodríguez Ricardo E, Santana Fernández KA, Fong González Y, Rey Ferrales Y, Jacas Gómez MJ, Quevedo Peillón K. Evaluación del programa de detección precoz del cáncer bucal. RevArchMedCam [Internet]. 2014Nov-Dic [citado 22 Marzo 2016]; 18(6): [aprox. 14 p.]. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552014000600007&lng=es&nrm=iso
14. Wang YF, Shang S, Zhou ZT, Tang GY. A retrospective analysis on the malignant transformation rate, time and risk factors of oral leukoplakia. ShanghaiKouQiangYiXue.[Internet]. 2011;20(1): [aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://europepmc.org/abstract/med/21451900>
15. Villa A, Sonis S. Oral leukoplakia remains a challenging condition. Oral Dis.[Internet]. 2018 Mar [citado 13 jun 2019]; 24(1-2): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/odi.12781>
16. Chen CN, Lin CY, Ko JY, Lou PJ, Wang CP, Chen TC, et al. Application of ultrasound-guided core biopsy as a novel diagnostic tool for base of tongue cancer: Our experiences with ten patients. ClinOtolaryngol. [Internet]. 2016 Feb [citado 13

- jun 2019];41(1): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25976844/> DOI: [10.1111/coa.12458](https://doi.org/10.1111/coa.12458)
17. Ministerio de salud pública. Dirección de registros médicos y estadísticas de salud. Anuario estadístico 2018. Versión electrónica ISSN: 1561-4433. La Habana 2019.
 18. Speight PM, Khurram SA, Kujan O. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol and Oral Radiol*. [Internet]. 2018Jun [citado 13 jun 2019];125(6): [aprox. 15 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.12.011>
 19. Auz Arias LA. Tratamiento odontológico y rehabilitación en pacientes sometidos a cirugía de cáncer de encía, en Solca de la ciudad de Quito, en el período septiembre 2014-febrero 2015. [Tesis]. Quito: Universidad Nacional de Chimborazo; 2015. Disponible en <http://dspace.unach.edu.ec/handle/51000/881>
 20. Staines K, Rogers H. Oral leukoplakia and proliferative verrucous leukoplakia: a review for dental practitioners. *Br Dent J*. [Internet]. 2017 Nov [citado 13 jun 2019];223(9):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/sj.bdj.2017.881>.
 21. Gordón-Núñez MA, Lopes da Silva Júnior F, Freitas de Lucena H, CavalcantiGalvão H, Batista De Souza L, Pereira Pinto L. Análisis clínico e histomorfológico de la mucosa oral normal, hiperplasia fibroepitelialinflamatoria oral y displasia epitelial oral. *Int J Morphol*. [Internet]. 2008[citado 13 jun 2014]; 26(2):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022008000200016>
 22. Perez Torres L, Diaz Rojas P. Parámetros morfométricos de leucoplasia bucal con displasia epitelial. 2do congreso virtual de Ciencias morfológicas. *Morfovirtual* 2014. Disponible en: <http://morfovirtual2014.sld.cu>
 23. Ben Slama L. Potentially malignant disorders of the oral mucosa: terminology and classification. *RevStomatolChirMaxillofac*. [Internet]. 2010[citado 17 Mar 2012]; 111(4):[aprox. 4 p.]. Disponible en: DOI:[10.1016/j.stomax.2010.07.007](https://doi.org/10.1016/j.stomax.2010.07.007)
 24. Odi G, Franchini R, Warnakulasuriya S, Varoni EM, Sardella A, Kerr AR, Carrassi A, MacDonald LCI, Worthington HV. Interventions for treating oral leukoplakia to prevent oral cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*

- [Internet].2016 [citado 05 May 2019];7(001829).Disponible en: DOI: 10.1002/14651858.CD001829.pub4.
25. Milanés Chalet A, Esp. Rogert Alcolea IA, I Pérez Milán A, Palomino Rodríguez KS, Beatón Sablón AM. Factores de riesgo asociados con leucoplasia bucal en pacientes del consultorio 43. Ciro Redondo. Bayamo. 2017. Multimed. Revista Médica. Granma. Multimed [Internet]. 2018 MAR-ABR [citado 05 May 2019]; 22 (2):[aprox. 15 p.].Disponible en: <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/839>
26. Granero Fernández M. Análisis de los factores de riesgo, características clínico-patológicas de la leucoplasia oral e índice de transformación maligna en la Región de Murcia. [Tesis]. España: Universidad de Murcia; 2015 [citado 10 Jul 2016] Disponible en: <https://www.tesisenred.net/handle/10803/311630>
27. Sanz Pupo N.J, Ríos Hidalgo N, Seguí Sánchez M, Díaz Rojas P.A, Fernández Sarabia P.A. La digitalización de imágenes aplicadas a la anatomía patológica. Experiencias en la provincia Holguín, Cuba. Rev cubana de InvestBioméd. 2006 [Citado 3/2/ 2015];25(4). Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol25_4_06/ibi01406.htm
28. Lodi G, Franchini R, Warnakulasuriya S, Varoni EM, Sardella A, Worthington HV. Interventions for treating oral leukoplakia to prevent oral cancer. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2016 Jul 29 [citado 18 Feb 2017]; 29(7):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001829.pub4/abstract>
29. Ruiz García, A. Saldaña Sánchez, S. Salvador Artica, R. Estudio clínico-patológico de las leucoplasias diagnosticadas en el laboratorio de patología buco-maxilofacial de la clínica dental docente de la Universidad peruana Cayetano Heredia (1991-2018). [Tesis]. Peru: Univ peruana Cayetano Heredia. Fac de estomat.; 2019.
30. Otero Rodríguez I, Rodríguez Pérez I, Travieso Pérez M, González Freije S, Hidalgo-Gato Castillo I. Estudio histopatológico del epitelio en la leucoplasia bucal. Rev. Ciencias Médicas [Internet]. 2003 [citado 18 Dic 2015]; 7(2):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/158/317>

31. Gupta PC, Metha FS, Pindborg JJ, Aghi MB, Bhorsle RB, Daftary DK, Murti PR, Shah HT, Sinor PN. Intervention study for primary prevention of oral cancer among 36000 indian tobaccousers. Lancet [Internet]. 1986 [citado 10 de enero 2021]; 1(8492):[aprox. 1235-9 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2872391/>
DOI: [10.1016/s0140-6736\(86\)91386-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(86)91386-3)
32. Aguas SC, Lanfranchi Tizeira HE. Lesiones premalignas o cancerizables de la cavidad oral. Rev Fac Odontol (UBA). 2004;19(47):21-30. Epub 6 Nov 2004. <http://od.odontologia.uba.ar/revista/2004vol19num47/art4.pdf>
33. Moret de González Y, López Labady J, García Toro M, Piñango V. Displasia Epitelial Bucal. Acta odontol venez [Internet]. 2008 [citado 20 ene 2015]; 46(1):[aprox. 1 p.]. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-63652008000100024&lng=es.
34. Fortin PL, Briend MS, Morales SD, Pombo MT, Osnaghi L. Expresión de E-cadherina y factor de crecimiento epidérmico en leucoplasias orales. Revista ADM [Internet]. 2017 Ene [citado 17 Oct 2018]; 74(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/ijmorphol/v35n2/art35.pdf>
35. Batista Castro Z, Rodríguez Pérez I, Miranda Tarragó JD, Rengifo Calzado E, Rodríguez Obaya T, Fernández Jiménez ME. Relación histopatológica de la displasia epitelial con la oncoproteína p53 en la leucoplasia bucal. RevCubEstomatología [Internet]. 2012 [citado 9 Feb 2016]; 49(1):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=33572>
36. Batista Castro Z, Rodríguez Pérez I, Miranda Tarragó J, Rengifo Calzado E, Rodríguez Obaya T, Fernández Jiménez ME. Caracterización histopatológica de la leucoplasia bucal en La Habana durante 10 años. Rev Cubana Estomatol [Internet]. Dic 2011 [citado 05 May 2016];48(4): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/est/v48n4/est04411.pdf>