



Facultad de Odontología

Escuela de Graduados

Especialidad de Patología y MF

El uso de Retinoides ¿Contribuye a la remisión de Leucoplasias Orales?

Trabajo de Investigación para optar a título de
Especialista en Patología Oral y Maxilofacial

Postulante:

Valeluscka Ivón Sánchez Hidalgo

Docentes Guías:

Dr. Ricardo Moreno Silva

Dr. Wilfredo González – Arriagada

Valparaíso, Chile

2022

AGRADECIMIENTOS

En primera instancia, quisiera agradecer a todas las personas quienes me acompañaron, instruyeron y guiaron en este proceso de aprendizaje, contribuyendo activamente en el desarrollo de mi carrera como Especialista.

A mis Padres y hermanos por ser un pilar incondicional en todo aspecto, entregando siempre con absoluta Franqueza su punto de vista en variados tópicos de la vida.

A mi fiel compañero de aventuras, Gabriel, por su cariño, contención, paciencia y también a su familia por ser un sostén durante este período tan importante de mi vida.

A mis amigos por siempre creer, que este sueño es posible de concretar a pesar de las Dificultades que enfrentamos. A mis Compañeros de especialidad por continuamente retroalimentar y discutir diversos casos que llegan a cada uno de nuestros lugares de trabajo.

También a los Docentes de Especialidad por amablemente entregarnos, las pautas rúbricas a tiempo, además de sus consejos que sin duda alguna, nos forma como Profesionales integrales de la salud. Por último a mis tutores, formales e informales por su tiempo invertido y conocimientos entregados en la elaboración de este proyecto.

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| RESUMEN | 5 |
| INTRODUCCIÓN | 6 |
| MARCO TEÓRICO | 9 |
| 1.1 Leucoplasia Oral | 9 |
| 1.2 Leucoplasia Oral y Cáncer Oral | 12 |
| 1.2.1 Histopatología de Leucoplasia Oral | 12 |
| 1.3 Tratamientos utilizados en el acompañamiento de leucoplasias Orales | 14 |
| 1.3.1 Tratamiento Quirúrgico convencional | 14 |
| 1.3.2 Terapia fotodinámica | 15 |
| 1.3.3 Láser CO2 | 16 |
| 1.3.4. Uso de Retinoides..... | 17 |
| OBJETIVOS | 19 |
| MATERIALES Y MÉTODO | 20 |
| RESULTADOS | 23 |
| DISCUSIÓN | 27 |
| CONCLUSIÓN | 29 |
| SUGERENCIAS PARA POSIBLES ESTUDIOS FUTUROS | 31 |
| BIBLIOGRAFÍA | 32 |

RESUMEN

En la práctica Odontológica, existen variadas lesiones, de las cuales pueden ser potencialmente malignas. Entre ellas se encuentra la leucoplasia oral, para su manejo, se describen en la literatura tratamientos quirúrgicos convencionales, uso de laserterapia y consumo de suplementos vitamínicos como los retinoides. En consecuencia se hace importante investigar la contribución de un método menos invasivo que colabore regulando la diferenciación y proliferación de las células epiteliales como son los retinoides, provocando gran interés el indagar sobre sus propiedades y cómo estas interfieren en el proceso de carcinogénesis.

Por lo que se realiza una revisión sistemática, en 3 motores de búsqueda **“Science Direct”** , **“Pubmed”** y **Springer Link**; utilizando Criterios de elegibilidad (PICRE) y palabras claves en la búsqueda: **“Oral Leukoplakia” and “Retinoid”**.

Esta revisión fue orientada hacia artículos estudios clínicos aleatorios. Desde el año 2010 al 2022, en el cual se utilizaran tratamientos con retinoides y evaluaran en un plazo mayor a un año la remisión de la leucoplasia oral.

INTRODUCCIÓN

En el espectro de las lesiones orales potencialmente malignas encontramos la leucoplasia oral y para realizar un correcto diagnóstico clínico, se deben cumplir criterios, los cuales fueron consensuados en un taller celebrado el 2021, por el centro colaborador de la organización mundial de la salud (OMS) para el cáncer oral en el Reino Unido :

- Una mancha/placa predominantemente blanca que no se puede frotar.
- Las leucoplasias homogéneas afectan a una zona circunscrita y tienen bordes bien delimitados. Aunque un pequeño subgrupo puede presentarse con bordes difusos llamadas Leucoplasias no Homogéneas.
- No hay evidencia de irritación traumática crónica en la zona o factor local irritante.
- De existir un factor local o irritable no desaparece posterior a su eliminación.
- No desaparece o se desvanece al estirar (retraer) el tejido.

Toma gran importancia comprender sobre los desórdenes potencialmente malignos (DPM), los cuales, pueden llevar a desarrollar cáncer oral, recientemente fueron definidos en un taller celebrado por el Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el Cáncer Oral en el Reino Unido, entre los DPM, en los cuales encontramos **(1)**:

- Leucoplasia
- Leucoplasia Verrucosa Proliferativa (LVP)
- Eritroplasia
- Fibrosis oral submucosa (OSF)
- Liquen Plano oral / Lesiones liquenoides
- Queratosis actínica / Queilitis actínica

- Lesiones palatinas asociadas con fumar al revés
- Lupus eritematoso oral
- Disqueratosis congénita

El cáncer oral es un problema de salud, que ocupa el 4to lugar a nivel mundial entre los tumores malignos de cabeza y cuello. En Chile se reportan una baja cantidad de artículos de referencia que tratan el Cáncer Oral por sí solos, pues se investiga en conjunto a la faringe.

Santelices et al, 2016 **(2)** indican que una proporción elevada de casos se diagnostican en una etapa avanzada, lo que hace que la tasa de supervivencia a los 5 años sea del 50%. El diagnóstico actual se basa en la exploración clínica e imagenológica y en la biopsia (con posterior estudio histopatológico). En la actualidad existen diversos desórdenes de la mucosa oral con potencial de malignización.

Cobra relevancia la pesquisa precoz de cáncer oral, pues la mayoría de los tumores pesquisados en Chile y en el mundo se diagnostican tardíamente en estadios III, IV. Bórquez et al.,2011 demuestran que un 16, 1 % son diagnosticados en etapa II y III, y un gran porcentaje correspondiente al 62,8% son diagnosticados en etapa IV **(3)** (Fig. 1). -

Existen factores de riesgo asociados a la leucoplasia oral, los cuales son similares a los del cáncer oral e incluyen el tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol, la masticación de nueces de betel, la edad avanzada y la exposición a la luz ultravioleta (para lesiones del labio) sin fotoprotección. **(4)**

La Leucoplasia Oral dentro del espectro de un DPM, debe acompañarse de un acucioso examen clínico e histopatológico; pues en este último se puede observar desde una Hiperplasia epitelial con hiper (orto o para) Queratosis hasta un carcinoma oral de células escamosas. Cobra relevancia el análisis de la muestra, en la cual,

puede existir o no displasia epitelial, si se encuentra presente, esta displasia epitelial debe categorizarse en grados (Leve – moderada – severa), ya que en ocasiones durante el acompañamiento de LO, la biopsia podría mostrar un Carcinoma oral de células escamosas. **(1)**

Nace entonces la búsqueda de un tratamiento no invasivo que permita el acompañamiento del paciente provocando la remisión clínica de la leucoplasia oral. Evitando de esta manera tratamientos quirúrgicos costosos y muchas veces mutilante para quien lo padece, influyendo directamente en la calidad de vida del enfermo y quienes lo rodean.

Se ha relacionado el consumo de suplementos vitamínicos en especial de retinoides, los que interfieren en el proceso carcinogénico. Haciendo más importante su investigación debido a su rol quimiopreventivo el cual estaría vinculado a su efecto anti mutagénico que aportan los antioxidantes.

MARCO TEÓRICO

1.1 Leucoplasia Oral

La leucoplasia oral (LO) es considerada "una placa blanca de riesgo cuestionable que ha excluido otras enfermedades o trastornos conocidos que no conllevan un mayor riesgo de cáncer", según la definición del Centro Colaborador para el Cáncer y Precáncer Oral de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2005 (5).

Su diagnóstico se basa en el examen clínico - patológico oral de un experto, actualmente existen diferentes formas clínicas de leucoplasia:

Leucoplasia homogénea: caracterizada por una placa blanca plana y uniforme con márgenes bien definidos. (6)



Fig. 1 Leucoplasia Homogénea extensa en cara interna mejilla izquierda, de límites definidos. *Tomada de Neville BW et al, 2015 (6)*

Leucoplasia no homogénea: Se presenta con áreas de eritema acompañadas de áreas nodulares y verrugosas de color blanquecino; su superficie puede ser irregular, nodular o exofítica. **(7)**

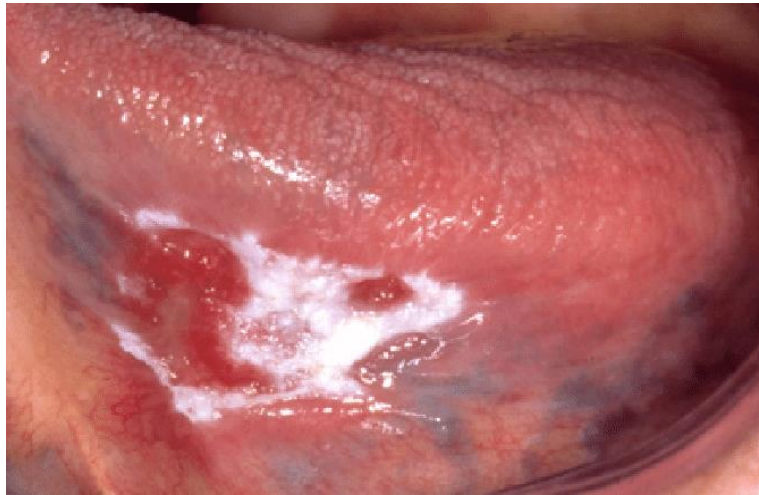


Fig 2 Leucoplasia no homogénea con áreas eritematosas y otras blanquecinas de aspecto verrucoso de límites definidos. **Tomada de Van der Waal et al, 2015 (7)**

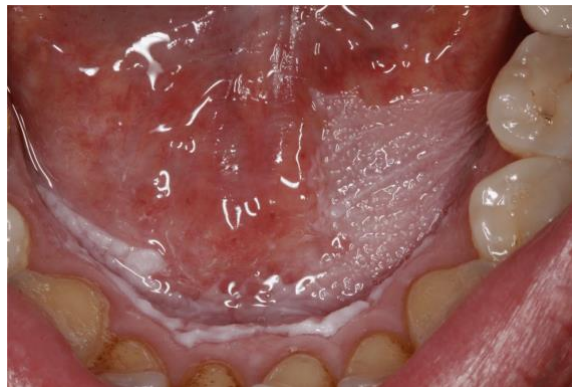
Leucoplasia verrugosa proliferativa oral (LPV) es un subconjunto distinto de la leucoplasia no homogénea, es multifocal frecuentemente suele aparecer en la encía, la mucosa bucal y la lengua, tanto en sitios contiguos y no contiguos de la cavidad oral. Es más frecuente en las mujeres y no suele estar asociada al tabaquismo. **(8)**



A



B



C

Fig. 3 A) LVP en encía adherida vestibular de grupo I; **B)** LVP Proliferativa extensa en mucosa lingual de encía adherida que se proyecta a encía libre. **C)** LVP encía Adherida lingual y piso de boca. *Tomada de Torrejón-Moya A et al, 2020 (9)*

1.2 Leucoplasia Oral y Cáncer Oral

Se encuentran muy relacionados, pues los factores de riesgo asociados a la leucoplasia oral son similares a los del cáncer oral e incluyen el tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol, la masticación de nueces de betel, la edad avanzada y la exposición a la luz ultravioleta (para lesiones del labio).

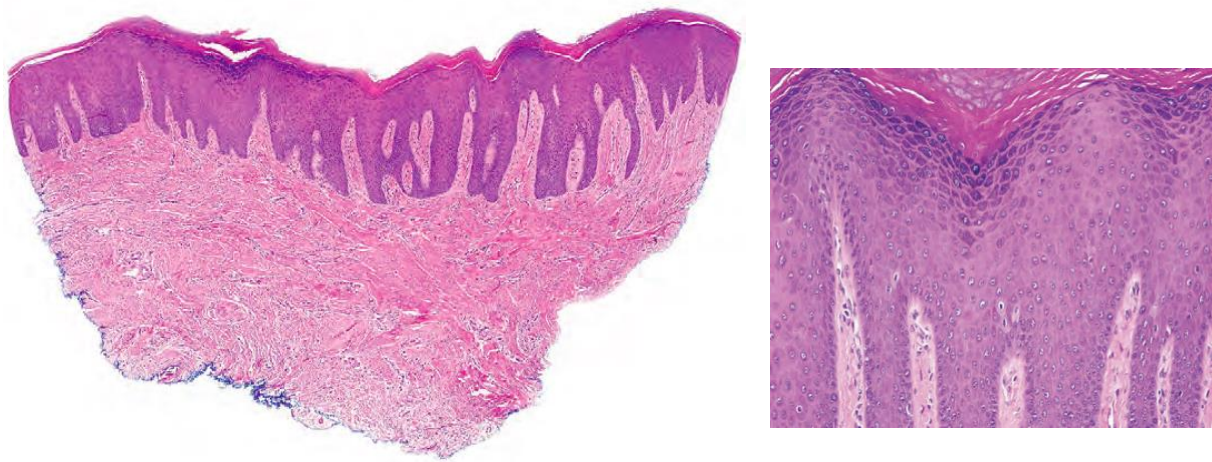
Además, la leucoplasia oral se describe como placas predominantemente blancas de riesgo cuestionable. **(4)**

Sin embargo, existe un tipo de leucoplasia LVP que es más frecuente en mujeres y no se encuentra asociada a tabaquismo.

Es necesario el acompañamiento de LO con su posterior estudio Histopatológico y así observar a nivel celular ciertas atipias que podríamos encontrar, que son signos sugerentes de un cambio ultraestructural mutagénico que desencadenaría en un Carcinoma oral de células escamosas (COCE) .

1.2.1 Histopatología de Leucoplasia Oral

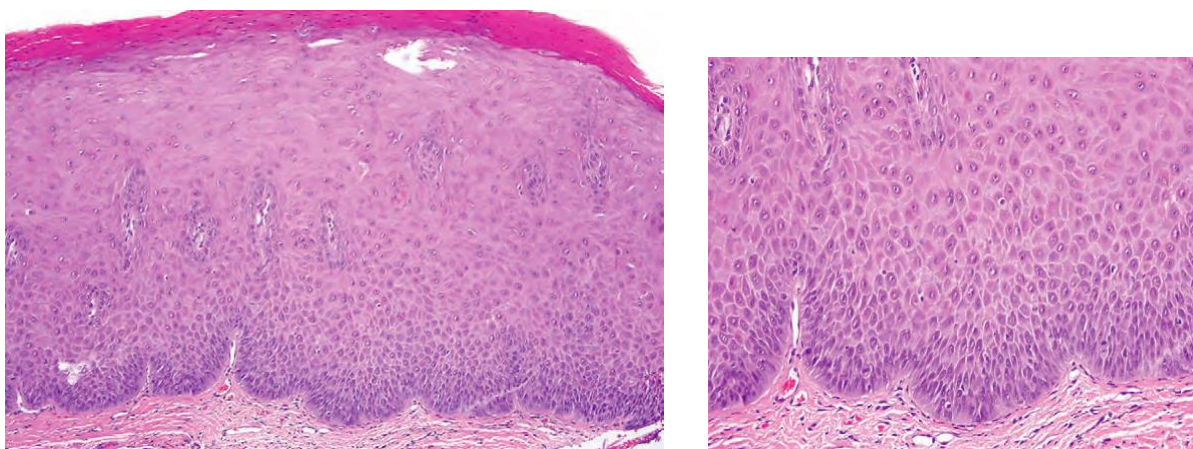
Al analizar una o varias biopsias de LO, podemos observar al estudio microscópico desde Hiperplasias epiteliales Hiperparaqueratinizadas o Hiperortoqueratinizadas; hasta cambios histológicos importantes de describir como Displasias epiteliales (Leves – moderadas- severas) e incluso COCE.



A)

B)

Fig. 4 A) *Queratosis Benigna de Cresta alveolar; B)* *A mayor aumento se observa Hiperortoqueratinizada e hipergranulosis del estrato córneo y con papilas epiteliales alargadas sin atipia celular (sin displasia). Tomada de Woo S-B, 2012. (10)*



A)

B)

Fig. 5

A) *Hiperparaqueratosis con Displasia epitelial moderada. B)* *a mayor aumento se observan alteraciones arquitecturales y celulares. Tomada de Woo S-B, 2012 (10)*

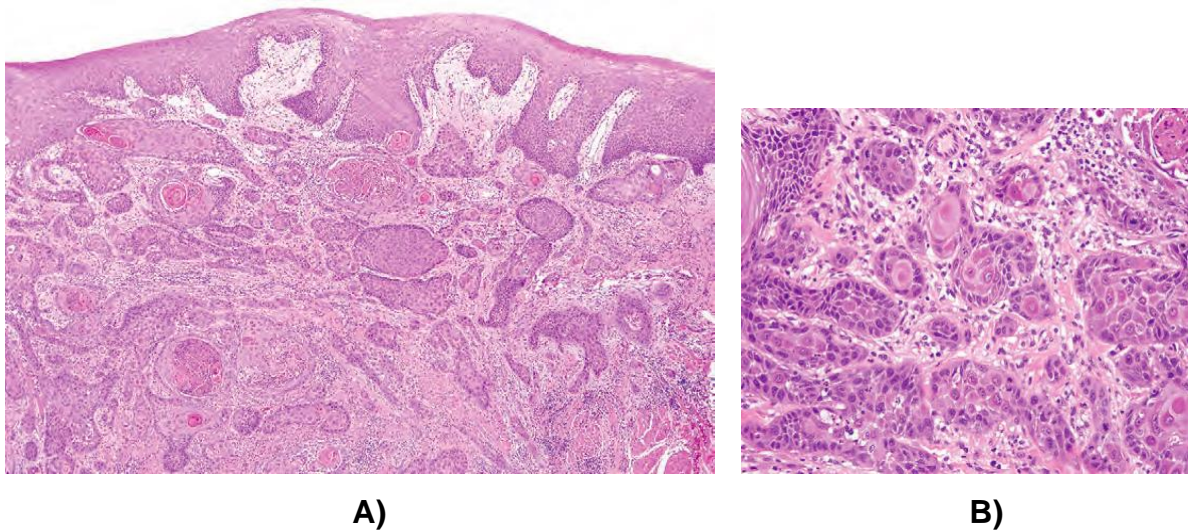


Fig 6

A) Muestra COCE bien diferenciado. **B)** Islas epiteliales en el conectivo con diferenciación escamosa. *Tomada de Woo S-B, 2012. (10)*

1.3 Tratamientos utilizados en el acompañamiento de leucoplasias Orales

1.3.1 Tratamiento Quirúrgico convencional

Consiste en la remoción completa de la lesión y su posterior estudio histopatológico para evaluar características microscópicas de la lesión.

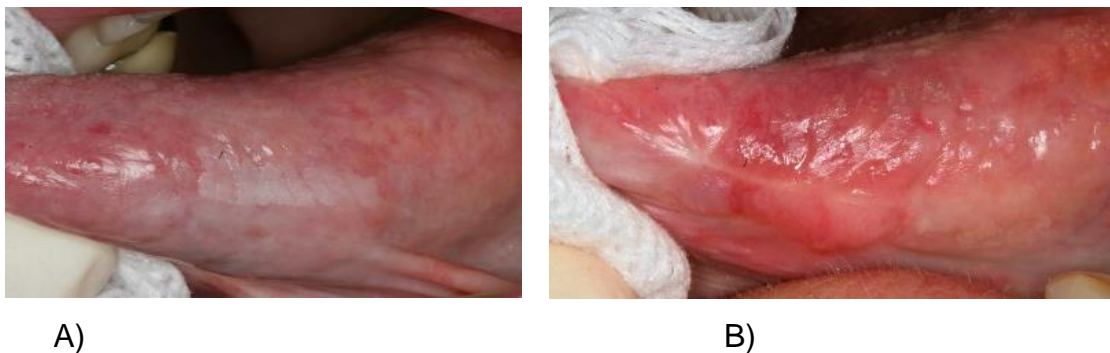
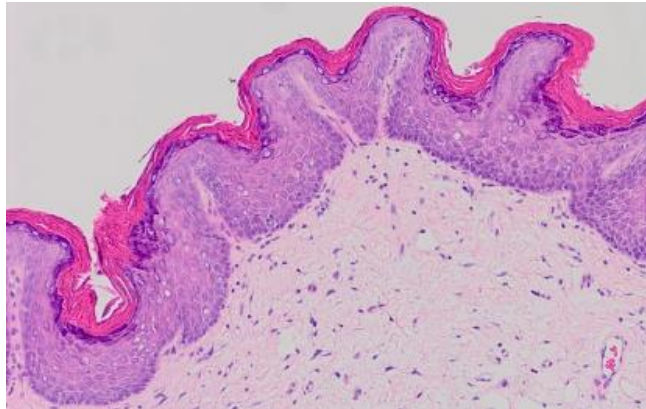


Fig 7. A) Muestra Lesión inicial **B)** Muestra zona posterior a 6 meses de su eliminación quirúrgica. **(11)**



C)

C) Estudio histopatológico de la lesión extraída, la cual revela Hiperortoqueratosis con displasia epitelial leve. **Tomada de Tratamiento quirúrgico de la leucoplasia oral [Internet]. Dentalborras.com. [cited 2022 Aug 28]. Available from: <https://www.dentalborras.com/tratamiento-quirurgico-de-la-leucoplasia-oral/>**

1.3.2 Terapia fotodinámica

Es una intervención no quirúrgica que permite la acumulación selectiva de fotosensibilizadores en el tejido objetivo antes de la aplicación de la luz, lo que provoca daño oxidativo a las células malignas y premalignas.

Existen varios tipos de fotosensibilizadores que se pueden usar en la terapia fotodinámica, incluido el ácido 5-aminolevulínico (5ALA). El 5-ALA permite una buena penetración en los tejidos profundos, tiene menos efectos secundarios, mayor selectividad y menos fototoxicidad; también se asocia con menos dolor durante el tratamiento, es más fácil de aceptar para los pacientes, no tiene toxicidad acumulativa.

(12)

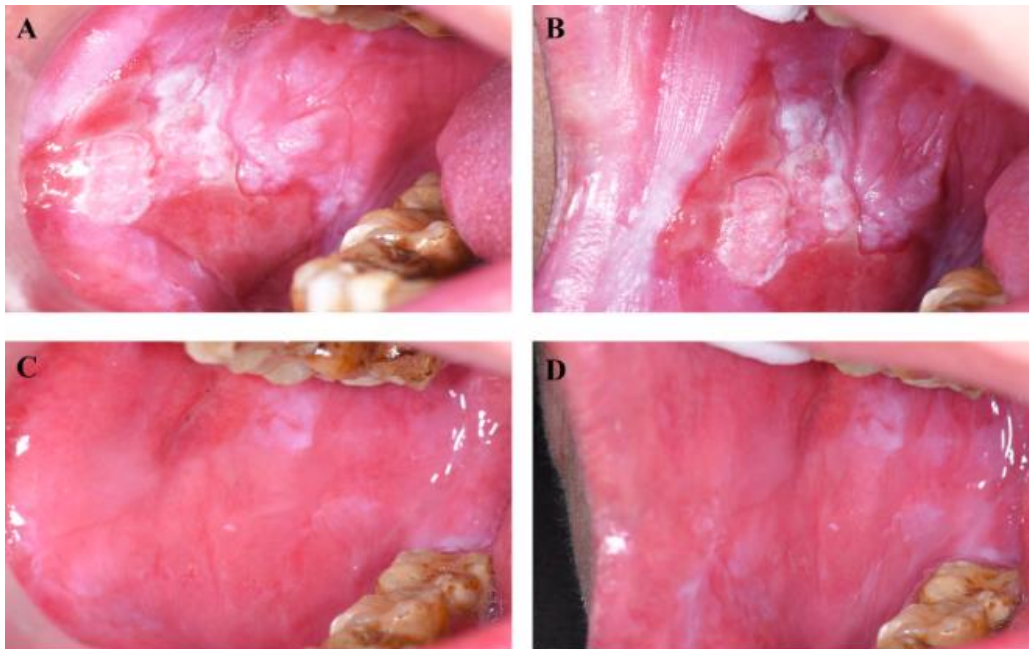


Fig 8.

A) y B) 15 días posterior a terapia fotodinámica

C) y D) Seguimiento posterior a 7 meses.

Tomada de Zhang Q, et al 2022. (12)

1.3.3 Láser CO2

Fue inventado por Patel en 1963 y en el año 1978 BenBassat describió su uso para el tratamiento de lesiones intraorales, posee una luz que se encuentra dentro del espectro infrarrojo y una longitud de onda de 10.600nm. Favorece una buena absorción por parte del agua intra y extracelular, lo que provoca un calentamiento de las zonas tratadas y sellados periféricos de los vasos sanguíneos, siendo un instrumento rápido y preciso. **(13)**

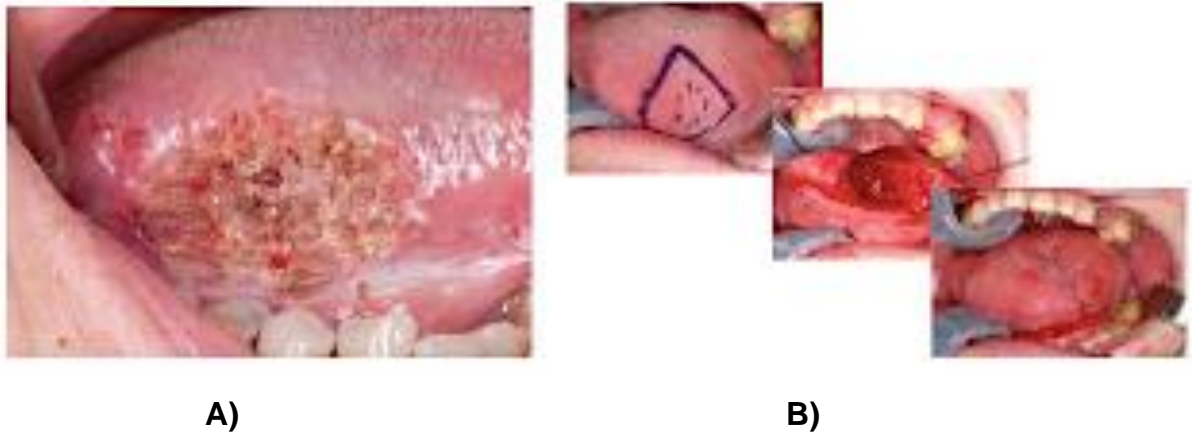


Fig 9.

Técnicas de Láser terapia: A) Vaporización B) muestra secuencias de técnica de escisión. Tomada de Zhang Y, et al 2017 (13)

Este tratamiento permite una buena coagulación del campo quirúrgico y menos dolor postoperatorio, por lo que se puede realizar de manera ambulatoria sin la necesidad de utilizar suturas.

Se requiere realizar siempre una biopsia previa antes de utilizar esta técnica.

1.3.4. Uso de Retinoides

Se ha propuesto y evaluado a lo largo del tiempo un tratamiento complementario llamado quimioprevención con el fin de prevenir o retrasar el desarrollo del cáncer oral.

Algunos estudios abordan la dieta rica en frutas y verduras que aportarían un efecto protector mediante la incorporación de los micronutrientes, utilizado como justificación para el uso de la quimioprevención **(14)**. Peto et al., 1981 plantearon la hipótesis de que una ingesta dietética elevada de carotenoides (pro vitamina A) podría reducir el cáncer en los seres humanos. **(15)**

Entre los quimiopreventivos encontramos a los retinoides, estos son metabolitos análogos de la vitamina A (retinol) existen naturales y sintéticos. Estudios observacionales iniciales como los de Papadimitrakopoulou VA, 1997 **(16)**, demostraron Modul

Otros estudios observacionales sobre la dieta sugieren que su papel en la prevención del cáncer está relacionado principalmente con los antioxidantes de los alimentos y/o bebidas. **(17 - 18)**

La pérdida de receptores nuclear ha sido descrita como un evento temprano y se ha observado en lesiones displásicas premalignas **(19)**, por lo que sugirió que dirigirse a la vía de señalización de los retinoides podría tener mérito como estrategia quimiopreventiva.

Esto condujo a la extensa evaluación de los retinoides en la quimiopreención que ayudó a probar el principio de la quimiopreención del cáncer oral. **(19)**

Los retinoides son moléculas liposolubles con características antioxidantes las cuales son esenciales para reducir radicales libres ya que estos pueden causar mutaciones en el ADN, cambios en la actividad enzimática y la peroxidación lipídica de las membranas celulares; este desequilibrio genera daños celulares y tisulares. **(20)**

Otras investigaciones occidentales promueven la modulación de dieta, antes de la utilización de suplementos vitamínicos sintéticos. Son las que están presentes en Zeng et al en 2010 **(21)** donde utilizan hierbas medicinales de la cultura oriental China “ZenShengPing” (ZSP) que poseen propiedades antiinflamatorias y actividades contra el cáncer. Como resultado una de ellas inhibió la producción de citoquinas inflamatorias por mastocitos.

He ahí la importancia de indagar en el uso de Retinoides como tratamiento quimiopreventivo para saber si este ¿Contribuye a la remisión de Leucoplasias Orales?

OBJETIVOS

Objetivo General:

Exponer el grado de remisión de Leucoplasias orales tratadas con suplementos vitamínicos en base al uso de retinoides.

Objetivo específico:

- Caracterizar las formas de presentación en las cuales se utilizan los retinoides en el tratamiento de leucoplasias orales.
- Exponer cómo se evalúa la remisión de leucoplasias orales a través del uso de retinoides.
- Definir el grado de remisión de las leucoplasias orales, posterior a la indicación de retinoides.

MATERIALES Y MÉTODO

Se realizó un **Scoping Review** en motores de búsqueda “**Science Direct**” , “**Pubmed**” y **Springer Link**; utilizando Criterios de elegibilidad (PICRE).

Se utilizaron las siguientes palabras claves en la búsqueda:

“Oral Leukoplakia” and “Retinoid”

La búsqueda fue realizada por un investigador y orientada hacia artículos estudios clínicos aleatorios realizados desde el año 2010 al 2022, se analizaron de la siguiente manera:

| Componentes de la pregunta | Criterios de elegibilidad |
|-----------------------------------|---|
| <i>Pacientes</i> | ¿Se incluye pacientes con Dg Clínico de LO? SI/NO |
| <i>Intervención</i> | ¿Hay un grupo con administración de retinoides? SI/NO |
| <i>Comparación</i> | ¿Existe grupo control Sin tratamiento o Placebo? Si/NO |
| <i>Resultados</i> | ¿Se realizó seguimiento de las lesiones? SI/NO Entrega datos sobre evolución de la lesión (Remisión, empeoramiento, estabilidad) Si/NO |
| <i>Tipos de estudios</i> | ¿es un estudio clínico aleatorizado? SI / NO |

Fig.10 Detalla Criterios PICRE de selección

Como criterios de inclusión y exclusión se establecieron:

Criterios de Inclusión: Estudios Clínicos aleatorios que respondan a los criterios de elegibilidad.

Criterios de Exclusión:

- Revisiones sistemáticas
- Cartas al editor
- Títulos no atinentes a lo investigado

Se obtuvieron un total de 33 artículos de los cuales fueron revisados, según criterios de elegibilidad. Se eliminaron 4 por título y 25 artículos no se acercaban a los criterios de elegibilidad previamente detallados. En el análisis final se incluyen 6 artículos.

El siguiente esquema resume la clasificación de los artículos según su contenido. Obteniendo una visión global de la búsqueda, según modelo PRISMA (Moher et al.,2016) **Fig 11 (22)**.

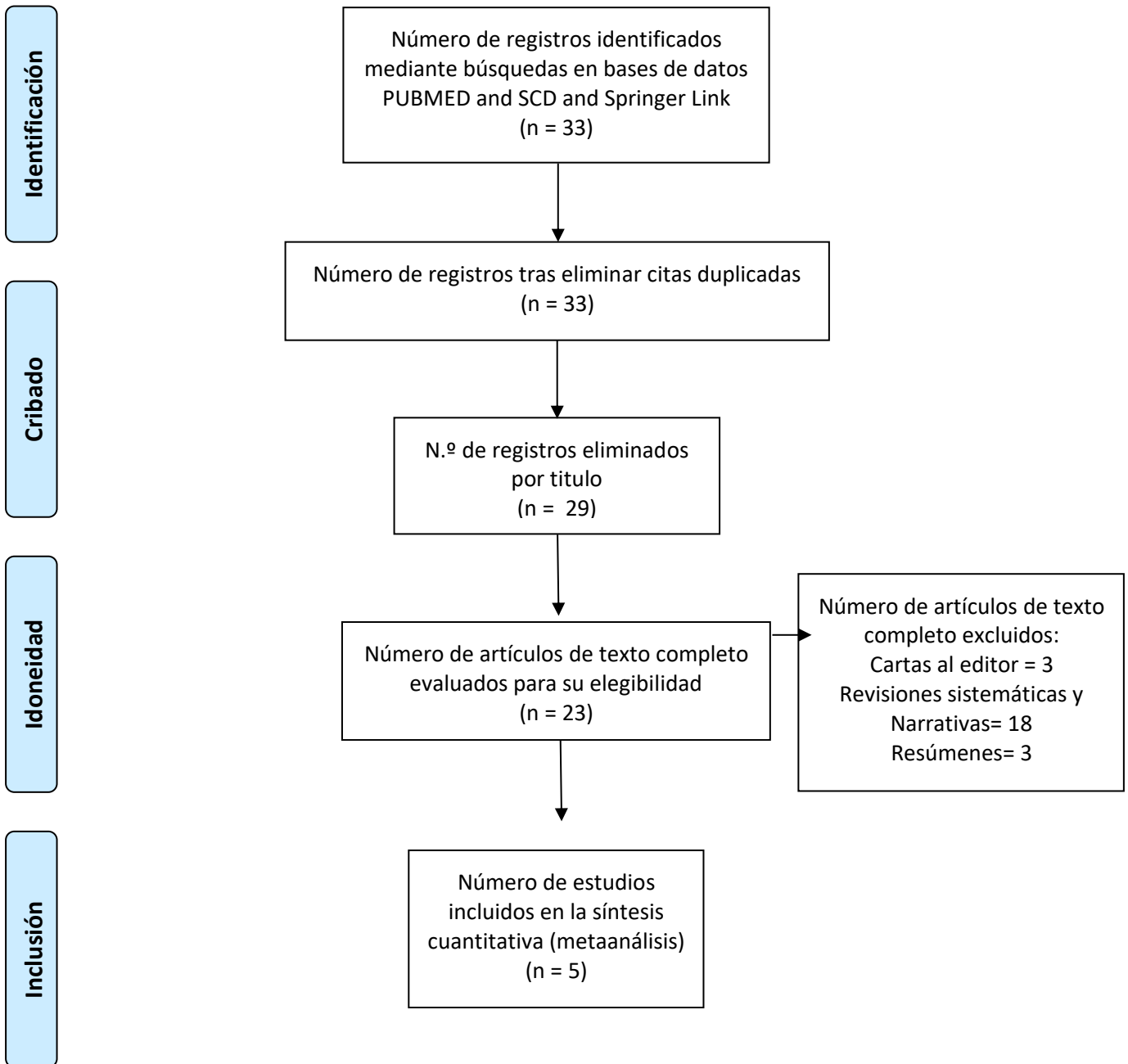


Fig. 11

RESULTADOS

Durante esta búsqueda se encontraron variados tratamientos quimiopreventivos utilizados en pacientes diagnosticados con Leucoplasia Oral. **(Fig 12)**

| Quimiopreventivo utilizado | Autor, año | Nº de artículos | Tasa de remisión (respuesta clínica) |
|--|--|-----------------|--|
| Vitamina A | - Ribeiro, 2010 | 1 | 45% Remisión completa |
| Vitamina A + Combinaciones | - Jain et al. 2011 (oligoelementos) | 1 | Remisión parcial 75% |
| Isotretinoína | - Sameep Kadakia, et al. 2016 | 1 | 52% Remisión completa de lesiones homogéneas 40% Remisión Parcial de lesiones no homogéneas |
| Betacaroteno (forma Inactiva de Vitamina A) | - Nagao et al. 2015 - Nagao et al. 2016 | 2 | 17,4% Remisión completa 17% Remisión completa |

Fig. 12 Tabla resumen de los estudios encontrados acompañado de su tasa de respuesta clínica (remisión de LO)

Entre los estudios encontrados destacan estudios clínicos aleatorizados controlados. Sin duda es la Vitamina A (retinoide) el más investigado, con una tasa de respuesta clínica de remisión de un 45 % (Ribeiro,2010) **(23)** seguido de sus formas activas e inactivas, combinaciones de Hierbas o plantas, además de Retinoides sintéticos y consumo de algas.

La utilización de las vitaminas, entre ellas los antioxidantes, reducirían la producción de radicales libres que causan mutaciones en el ADN, cambios en la actividad enzimática y peroxidación lipídica que provoca daños celulares. Jain, 2011, declara que estos daños celulares son acumulativos en el tiempo e inducen a la carcinogénesis. Propone adicionalmente la medición (concentración plasmática) de las enzimas antioxidantes como prueba de laboratorio objetiva, por lo que a cada participante que es sometido a tratamiento con suplementos vitamínicos se les mide Superóxido dismutasa (SOD) y Peroxidasa Lipídica (LPO) en sangre. **(24)**

Cabe destacar que se les suplementó con una cápsula que contenía:

- Betacaroteno al 30% (5000 UI)
- Acetato de Vitamina E 25 UI
- Acetato de Vitamina C 100 mg
- Sulfato de Cobre 1mg
- Manganeso 1,5 mg
- Zinc 7,5 mg
- Selenio 150 µg

Si bien no todos los pacientes estudiados registraron remisiones significativas posterior a un año de seguimiento, existe una tasa de éxito en la remisión Clínica de las leucoplasias orales en un 75% no así en su histología, ya que en los subgrupos estudiados perduraron las displasias leves y moderadas detectadas al inicio del experimento. **(24)**

También en esta revisión Sameep Kadakia, et al. 2016 utilizaron isotretinoína, esta es una forma ácida del retinol (vitamina A) utilizados en dermatología para tratar el acné común de manera tópica.

Su formato utilizado fué enjuagues de isotretinoína al 0,2% dos veces al día, durante 1 minuto de duración, con un seguimiento de 12 meses. De un total de 143 pacientes, los que se distribuyeron en 3 grupos y 1 grupo control:

- **Grupo I:** Múltiples focos de Carcinoma oral tratado sólo con cirugía y posterior a este se utiliza enjuagues de isotretinoína al 0,2%.

- **Grupo II:** Pacientes con un foco de Carcinoma oral, tratados con Ablación con láser CO₂ y posterior a este se utiliza enjuagues de isotretinoína al 0,2%.

- **Grupo III:** Pacientes con múltiples focos displásicos (Leve y moderada) tratados con Ablación con láser CO₂ y posterior a este se utiliza enjuagues de isotretinoína al 0,2%.

- **Grupo Control:** Sin utilización de enjuagues de isotretinoína al 0,2%.

Tras su seguimiento de 1 año en el grupo I -II -III existió una menor recurrencia en el grupo que utilizó tratamiento con isotretinoína. Por lo que el 52% logró una Remisión completa de lesiones homogéneas y un 40% logró una Remisión Parcial de lesiones no homogéneas. **(25 – 26)**

Se hallaron 2 Artículos (Nagao, 2015 y 2016) que combinan el uso de un precursor de vitamina A, en su forma inactiva (Betacaroteno), con otras Vitaminas.

Nagao et al, 2015 Administraron Betacaroteno 30mg semanal + Vitamina C (300.000 UI 1 vez a la semana). El grupo tratado con retinoides tuvieron una remisión completa de las lesiones cercanas al 52% de las leucoplasias homogéneas y de un 40% en las lesiones no homogéneas, entre los efectos adversos encontrados en los participantes fueron: Dolor de cabeza, dolor muscular y sequedad bucal.

Un año más tarde, Nagao, 2016 siguiendo la misma terapéutica del artículo anterior y midiendo biomarcadores de progresión maligna P53 y KI67, concluyen que no se encuentran diferencias significativas utilizando complejos vitamínicos; por lo que la

expresión aberrante de p53 en las lesiones orales premalignas puede indicar cierta resistencia a la quimioprevención con retinoides **(28)**

DISCUSIÓN

En este artículo de revisión se analizaron 5 estudios, en los cuales se utilizan retinoides ya sea en sus formas activas o inactivas, incluso Jain, 2011 administran simultáneamente retinoides y vitamina C, potenciando su actividad de manera sinérgica, y en conjunto lograr sobre un 50% en la tasa de remisión clínica de leucoplasias orales.

En cuanto a sus formas de presentación del uso de retinoides y sus isoformas, los autores muestran formatos cápsula y otros de uso tópico como enjuagues.

El uso de estas cápsulas es diario generando una mayor adherencia al tratamiento, sin embargo los de uso tópico son administrados 2 veces al día. Los tiempos de tratamiento bajo el consumo de retinoides es variable como mínimo deben ser de 1 año estipulado en los criterios de elegibilidad

Sin embargo aún hay parámetros diferentes a la hora de medir la remisión clínica de la lesión debido a la falta de consenso por parte de los investigadores para estipular cuando considerar una remisión completa o parcial de la leucoplasia clínicamente. Ya que en los artículos revisados queda a disposición de los ojos del evaluador.

Autores como Jain, 2011 informan complementariamente la concentración plasmática de retinoides y de otras vitaminas estudiadas. Además de la medición de oligoelementos (zinc y selenio) y otras enzimas antioxidantes como Peroxidasa Lipídica (PL) y superóxido dismutasa (SOD) **(24)**

Aun cuando los esquemas terapéuticos expuestos en esta revisión podrían ser efectivos en la curación de la Leucoplasia oral, aún no existe evidencia contundente que promueva diferencias significativas para obtener una remisión completa de las lesiones Leucoplásicas Orales, pues existen factores, como consumo de tabaco o alcohol que podrían influir en sus resultados y en el grado de remisión de estas.

Las limitaciones de este estudio de revisión consistieron en la falta de estudios observacionales con gran número de participantes que permitan observar a largo plazo (mayor a 10 años de seguimiento) el efecto de los retinoides en el acompañamiento de una leucoplasia oral y la falta de consenso para definir criterios de su remisión clínica.

CONCLUSIÓN

Si bien la Leucoplasia oral posee un potencial sustancial de convertirse en cáncer oral, entre otros DPM ya descritos; dependerá de otras características clínicas (tamaño, forma, superficie, antecedentes demográficos y sociales, entre otras), su potencial de malignización. El estudio de las LO, siempre debe acompañarse de un periódico estudio clínico y posterior estudio histopatológico; evaluando la presencia o no de Displasia epitelial, en sus diferentes grados.

También debe existir modificación de factores de riesgo conocidos como precursores del cáncer oral, mejorando su pronóstico y reduciendo las recidivas.

En cuanto a lo encontrado existe un uso actual de vitaminas, tales como: E, C, A, Licopenos, Betacarotenos, entre otros. Utilizados para acompañar diagnósticos de leucoplasia Oral; los más estudiados desde hace años son los Retinoides, siendo efectivos antioxidantes que inhiben la proliferación de líneas celulares tumorales.

Su efecto antioxidante podría ser un factor protector, siendo muy prometedor, el cual genera un efecto sinérgico a la hora de potenciarlo con vitamina C; actualmente su tasa de remisión clínica no supera un 50%, lo que no asegura la remisión completa de la lesión. Sin embargo podrían construir una nueva estrategia terapéutica y preventiva destinada a reducir la transformación maligna en DPM.

La evidencia actual sugiere continuar con la investigación en esta temática.

Realizando estudios prospectivos y multicéntricos, que sean superior a 5 años de acompañamiento, contribuirían a comprender el uso de retinoides para remitir Leucoplasias orales, además del grupo control para comprender la historia natural de este DPM .

A su vez el desarrollo de biomarcadores tumorales con alta sensibilidad y especificidad, podrían contribuir de manera sustancial en la vigilancia del Cáncer Oral; ya que al identificar posibles biomarcadores colaborarían en la detección temprana de este, salvando millones de vidas cada año .

SUGERENCIAS PARA POSIBLES ESTUDIOS FUTUROS

Entre las Principales limitaciones de esta revisión, consistieron en lo variado de los estudios encontrados, si bien se utilizaron criterios PICRE, existieron algunos grupos que presentaron hábitos (Fumar, beber alcohol, etc) considerados como precursores de lesiones orales potencialmente malignas.

Se sugiere que para continuar realizando investigaciones es necesario realizar un estudio Multicéntrico, adoptando criterios universales en cuanto a:

- Calibración a los Examinadores antes de iniciar el estudio.
- Administración de fármaco (tipo de fármaco, dosis), días de administración definidos.
- Periodos de seguimientos de mínimo 5 años evitando, en lo posible, la retirada de los participantes.
- Criterios clínicos unificados para establecer remisión de leucoplasia Oral, definiendo grados de remisión.

Aún sigue siendo un gran desafío para los investigadores desarrollar un agente quimopreventivo seguro y clínicamente eficaz, que contribuya a disminuir recidivas de desórdenes orales potencialmente malignos una vez terminado el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

(1) Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, Bagan JV, González-Moles MÁ, Kerr AR, et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis* [Internet]. 2021;27(8):1862–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/odi.13704>

(2) Santelices Ch María Josefina, Cárcamo I Marcela, Brenner A Claudio, Montes F Rodrigo. Cáncer bucal: Revisión de la literatura chilena. *Rev. méd. Chile* [Internet]. junio de 2016 [citado el 13 de marzo de 2022]; 144(6): 758-766. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872016000600011&lng=en.

(3) Bórquez M. P, Capdeville F. F, Madrid M. A, Veloso O. M, Cárcamo P. M. Sobrevida global y por estadíos de 137 pacientes con cáncer intraoral. Experiencia del Instituto Nacional del Cáncer. *Rev chil cir* [Internet]. 2011;63(4):351–5. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=345531949003>

(4) Arduino PG, Bagan J, El-Naggar AK, Carrozzo M. Urban legends series: oral leukoplakia. *Oral Dis* [Internet]. 2013;19(7):642–59. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/odi.12065>

(5) Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, Bagan JV, González-Moles MÁ, Kerr AR, et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis* [Internet]. 2021;27(8):1862–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/odi.13704>

(6) Neville BW, Damm DD, Allen CM, Chi AC. Oral and Maxillofacial Pathology 4th ed. London, England: W B Saunders; 2015. Pág 358

(7) Van der Waal I. Oral leukoplakia, the ongoing discussion on definition and terminology. Med Oral Patol Oral Cir Bucal [Internet]. 2015;20(6):e685-92. Available from: <http://dx.doi.org/10.4317/medoral.21007>

(8) Pentenero M, Meleti M, Vescovi P, Gandolfo S. Oral proliferative verrucous leucoplakia: are there particular features for such an ambiguous entity? A systematic review. Br J Dermatol [Internet]. 2014 [cited 2022 Aug 14];170(5):1039–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24471527/>

(9) Torrejon-Moya A, Jané-Salas E, López-López J. Clinical manifestations of oral proliferative verrucous leukoplakia: A systematic review. J Oral Pathol Med [Internet]. 2020;49(5):404–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jop.12999>

(10) Woo S-B. Oral pathology E-book: A comprehensive atlas and text. Saunders; 2012. Pág. 220 - 234 - 247

(11) Tratamiento quirúrgico de la leucoplasia oral [Internet]. Dentalborras.com. [cited 2022 Aug 28]. Available from: <https://www.dentalborras.com/tratamiento-quirurgico-de-la-leucoplasia-oral/>

(12) Zhang Q, Wang F, Liang J, Kuang W, Zeng X, Zhang X. Photodynamic therapy for extensive oral verrucous/granular leukoplakia with moderate-to-severe dysplasia: A case study. Photodiagnosis Photodyn Ther [Internet]. 2022;39(102910):102910. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2022.102910>

(13) Zhang Y, Zhang L, Yang D, Zhang G, Wang X. Treatment of oral refractory large area mucosal leukoplakia with CO2 laser combined with photodynamic therapy: Case report. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. 2017;20:193–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.10.006>

(14) Dionne KR, Warnakulasuriya S, Binti Zain R, Cheong SC. Potentially malignant disorders of the oral cavity: Current practice and future directions in the clinic and laboratory: OPMD review. *Int J Cancer* [Internet]. 2014; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28754>

(15) Peto R, Doll R, Buckley JD, Sporn MB. Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates? *Nature* [Internet]. 1981;290(5803):201–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/290201a0>

(16) Papadimitrakopoulou VA, Hong WK. Retinoids in Head and Neck Chemoprevention. *Exp Biol Med (Maywood)* [Internet]. 1997 [cited 2022 Nov 17];216(2):283–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9349698/>

(17) Potter JD, Steinmetz K. Vegetables, fruit and phytoestrogens as preventive agents. *IARC Sci Publ.* 1996;(139):61–90.

(18) Warnakulasuriya S. Living with oral cancer: epidemiology with particular reference to prevalence and life-style changes that influence survival. *Oral Oncol* [Internet]. 2010;46(6):407–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2010.02.015>

(19) Meyskens F.L., Jr., Goodman G.E., Alberts D.S. 13-Cis-retinoic acid: Pharmacology, toxicology, and clinical applications for the prevention and treatment of human cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 1985;3:75–101. doi: 10.1016/S1040-8428(85)80040-8.

(20) Lotan R., Xu X.C., Lippman S.M., Ro J.Y., Lee J.S., Lee J.J., Hong W.K. Suppression of retinoic acid receptor-beta in premalignant oral lesions and its up-regulation by isotretinoin. *N. Engl. J. Med.* 1995;332:1405–1410. doi: 10.1056/NEJM199505253322103.].

(21) Sun Z, Guan X, Li N, Liu X, Chen X. Chemoprevention of oral cancer in animal models, and effect on leukoplakias in human patients with ZengShengPing, a mixture of medicinal herbs. *Oral Oncol* [Internet]. 2010;46(2):105–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2009.06.004>

(22) Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* [Internet]. 2015;4(1):1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>

(23) Ribeiro AS, Salles PR, da Silva TA, Mesquita RA. A review of the nonsurgical treatment of oral leukoplakia. *Int J Dent* [Internet]. 2010;2010:186018. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2010/186018>

(24) Jain RK, Singh GB, Singh AP, Goel RK, Aryya NC, Jha SK. Role of measurement of antioxidant enzymes in evaluation of antioxidant therapy in tobacco abusers with oral leukoplakia. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2011;63(4):336–42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12070-011-0266-y>

(25) Starzyńska A, Pawłowska A, Niekra M, Oleszkiewicz I, Szmuda T, Chomik P. Oral leukoplakia in a diabetic patient treated with tretinoin. *Pol Arch Med Wewn.* 2013;123(7–8):419–20.

(26) Kadakia S, Badhey A, Milam M, Lee T, Ducic Y. Topical oral cavity chemoprophylaxis using isotretinoin rinse: A 15-year experience. *Laryngoscope* [Internet]. 2017;127(7):1595–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/lary.26463>

(27) Nagao T, Warnakulasuriya S, Nakamura T, Kato S, Yamamoto K, Fukano H, et al. Treatment of oral leukoplakia with a low-dose of beta-carotene and vitamin C supplements: a randomized controlled trial: Treatment of oral leukoplakia. *Int J Cancer* [Internet]. 2015;136(7):1708–17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.29156>

(28) Nagao T, Warnakulasuriya S, Sakuma H, Miyabe S, Hasegawa S, Machida J, et al. P53 and ki67 as biomarkers in determining response to chemoprevention for oral leukoplakia. *J Oral Pathol Med* [Internet]. 2017;46(5):346–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jop.12498>