

LA MORFOMETRÍA EN EL ESTUDIO DE LA LEUCOQUERATOSIS BUCAL

Autores:

Mirelys Pazo Rodríguez¹, Belkis Angela Cabrera Roche², Yamile Álvarez Luna³, Raúl López Pérez⁴, Arletys Ferrer Pérez⁵, Evelin Tejeda Castellena⁶ .

1. Especialista de Primer Grado en MGI e Histología. Departamento Ciencias Morfológicas.
2. Especialista de Primer Grado en MGI e Histología. Departamento Ciencias Morfológicas.
3. Especialista de Primer Grado en MGI e Histología. Departamento Ciencias Morfológicas.
4. Especialista de Segundo Grado en Histología. Departamento Ciencias Morfológicas.
5. Especialista de Primer Grado en MGI y Anatomía Patología. Departamento Anatomía Patología.
6. Especialista de Primer Grado en MGI e Bioestadística . Departamento de Investigación .

Facultad de Medicina .Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Villa Clara. Cuba.

Correo electrónico del primer autor: mirelyspr@infomed.sld.cu

INTRODUCCIÓN

Las lesiones de la cavidad bucal y su control a través del programa de detección precoz del cáncer bucal resultan una actividad priorizada por el sistema de salud cubano. Se ha señalado una prevalencia que oscila entre 45 a 65% de la población, siendo las lesiones de color blanquecino. ^{1, 2,3}

Las membranas mucosas sufren constantes agresiones que actúan como carcinógenos e inducen cambios celulares con transformación neoplásica o sin ella. ⁴

El cáncer bucal (CAB) es una neoplasia maligna de comportamiento agresivo, se reconoce entre las seis causas de muerte más frecuente entre todos los cánceres. Cada año se diagnostican más de 575000 casos nuevos. Brasil tiene una de las incidencias más altas de América: ocupa el tercer lugar de frecuencia en el hombre con 8,5 % y en la mujer es de 2,3 %.⁵ En Cuba también se encuentra entre las 10 primeras causas de muerte, incrementándose a partir de los 40 años, con prevalencia en el sexo masculino. ^{6,7,8}

Las lesiones precancerosas son aquellas manifestaciones clínicas que pueden tener un potencial maligno para transformarse en cáncer. En la cavidad bucal se manifiestan como lesiones blanquecinas y constituyen aproximadamente el 24,8% de las lesiones bucales; dentro de éstas la leucoplasia reporta tasas entre 0,3 a 3,6%.⁹

La leucoplasia es uno de los desórdenes potencialmente malignos más frecuentes a nivel mundial y su tasa de transformación maligna anual se estima en 2 %. En Cuba, los pacientes con leucoplasia presentan un riesgo 400 veces mayor de padecer cáncer bucal que la población general. ¹

Ésta entidad presenta un espectro histológico y clínico muy amplio ,se presenta clínicamente como una placa blanca, afectando cualquier zona de la mucosa bucal; de tamaño variable, desde un 1 cm de diámetro hasta llegar a ocupar grandes áreas de la mucosa,¹⁰ la superficie puede ser lisa o rugosa, el color no siempre es blanco también se presenta de color gris,

amarillenta o en varios colores en una lesión y, generalmente, es asintomática.^{11,12}

Los cambios histopatológicos de las leucoplasias son muy diversos, pudiendo variar desde una hiperqueratosis sin displasia hasta diversos grados de displasia epitelial. Este término de displasia, significa literalmente crecimiento desordenado y puede o no evolucionar hacia el cáncer, también puede involucionar.^{10, 13, 14}

El estudio de estos trastornos pudiera estar apoyado con el uso de la morfometría, técnica poco costosa que al obtener indicadores cuantitativos permite la mejor comprensión de las relaciones entre los procesos de desarrollo-forma y estructura función, así como procesos patológicos como la inflamación-reparación, las atrofas, las hipertrofias y las hiperplasias, entre otros.^{15,16}

En la revisión bibliográfica efectuada existen reportes sobre estudios morfométricos de esta temática que permitan determinar parámetros cuantitativos que apoyen el diagnóstico cualitativo tradicional, así como colaborar con el pronóstico y tratamiento de estas afecciones.

OBJETIVO

Describir la aplicación de la morfometría en el estudio de la leucoqueratosis bucal.

DESARROLLO

El cáncer bucal (CAB) es uno de lo más frecuente entre todos los cánceres del mundo, precedido de lesiones precancerosas que predisponen un riesgo mayor de padecerlo.^{4,17-19}

Una de las lesiones premalignas más frecuente y mejor estudiada es la leucoplasia o leucoqueratosis. 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. Más tarde, en 1978 la Organización Mundial de la Salud (OMS) acotó la definición "placa blanca que no puede ser caracterizada clínica ni patológicamente como ninguna otra enfermedad", sin tener en cuenta los criterios histológicos.^{4, 17, 20-23}

En el Simposio Internacional sobre Lesiones Orales Blancas en Uppsala en 1994, se definió 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".^{20,24}

En mayo de 2005 , en Londres se llevó a cabo la última definición, clasificación y terminología de la leucoplasia por la OMS en colaboración con el Centro de Precáncer y Cáncer Oral del Reino Unido: "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".^{20-23, 25, 26}

Han existido diferentes criterios para su clasificación pero el más usada es de 1997:

-Leucoplasia homogénea

-Leucoplasia no Homogénea (Verrugosa, Nodular,Ulcerada, Eritroleucoplasia)^{10, 27 ,28}

Su patrón histopatológico es variable , con características de lesiones benignas, que van desde el engrosamiento de la capa de queratina superficial del epitelio (hiperqueratosis) y/o engrosamiento de la capa espinosa (acantosis) , sin displasia epitelial ,hasta una displasia severa con fenómenos de atrofia o hiperplasia epitelial, así como los cambios celulares en el tejido conjuntivo subyacente donde se observa inflamación crónica .²⁹⁻³¹

Atendiendo a la presencia de displasia se han distinguido dos tipos de leucoplasia: las displásicas y las no displásicas.

Las leucoplasias sin displasia epitelial u homogénea suelen ser asintomáticas, suponen el 80-90%, el epitelio está bien estructurado y existe hiperqueratosis. El infiltrado inflamatorio del corion suele ser escaso o estar ausente.

Por su parte las leucoplasias con displasia epitelial o no homogénea son menos frecuentes, representan el 10-20%. Es más frecuente la paraqueratosis y la presencia de un infiltrado inflamatorio a nivel del corion.

Se manifiesta como una lesión predominantemente blanca o roja (eritroleucoplasia). Estas pueden cursar, por el contrario, con escozor y ardor. Presentando un riesgo de transformación maligna de cuatro a siete veces mayor que en las leucoplasias homogéneas.^{10-12, 21, 26, 32}

Su localización más frecuente es la mucosa retrocomisural, el paladar duro, la lengua y el labio, particularmente el inferior. La encía, el paladar blando, la cara ventral de la lengua y el suelo de la boca son localizaciones menos frecuentes.³²

Epidemiología de la leucoqueratosis en la cavidad oral

Su etiología es desconocida y se considera una enfermedad multifactorial,³³ la edad, el tabaquismo, el alcoholismo, los traumatismos crónicos y la mala higiene bucal suelen ser algunos de los factores predisponentes. Actualmente se le ha adjudicado un importante papel a las infecciones producidas por el virus del papiloma humano y a la enfermedad periodontal.^{5,6, 14, 15}

El mecanismo de acción del tabaco puede ser indirecto, modificando la composición de la microflora y la vascularización de la mucosa oral y directo: por irritación física, debido al calor mantenido que se desprende al quemarse; de forma química, por la producción de sustancias irritantes en su combustión; y de forma mecánica, por el contacto reiterativo del cigarro o pipa con la misma zona de la mucosa.^{6, 34, 35}

El alcohol actúa como factor químico irritativo local, provoca una disminución del índice inmunitario, y posee efecto cancerígeno pues interfiere con la síntesis y reparación del ADN.³⁴⁻³⁶

Los traumas crónicos producen una irritación continua o llegan a provocar una solución de continuidad que favorece la acción de otros agentes como el tabaco, alcohol, la *Candida albicans* y el papiloma virus humano (HPV).^{6,35, 37,38}

En el desarrollo de estas lesiones se implica la acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas en genes regulatorios clave.

Algunos oncogenes implicados en la carcinogénesis bucal son del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFRI, c-erb 1), c-myc, int-2, hst-1, PRAD-I, mdm-2 y bel.^{22, 35}

Otros factores importantes son las enfermedades crónicas, como la Diabetes Mellitus donde se produce una atrofia progresiva de la mucosa oral debido a una disminución de la tasa de excreción de saliva con bajo Ph. El Lupus eritematoso también suele asociarse a esta entidad .²²

Shepman y Cols en 1995, propusieron una clasificación y un sistema de estadiaje para pacientes con lesiones premalignas. El sistema de clasificación está basado en el tamaño de la lesión (L), la localización (S), el aspecto clínico (C), y las características histopatológicas (P).^{22, 39}

Con el advenimiento y el desarrollo de la computación ha surgido la posibilidad de digitalizar las imágenes, con programas que son capaces de determinar parámetros cuantitativos como complemento del diagnóstico cualitativo básico. Los mismos se basan en conteos y mediciones, que permiten asignar valores a las dimensiones de las estructuras y revelar transformaciones de las características morfofisiológicas.^{15,40}

La morfometría incluye un grupo de técnicas generales que aportan información cuantitativa sobre la forma en que se encuentran los elementos que se estudian y sus variaciones. Permite detectar variaciones mínimas de las características morfofuncionales del objeto de estudio, lo que favorece la precisión de los resultados y facilita las comparaciones.^{15,41-46}

Incluye un conjunto de procedimientos y técnicas que permiten el aporte de información relativa a la forma geométrica del objeto de estudio y es muy utilizada en estudios de las variaciones de forma, sobre todo macroscópicos, aunque también resulta de gran utilidad en estudios microscópicos. que aporten la mayor cantidad de información de alta calidad para el diagnóstico, el pronóstico e incluso el riesgo de padecer una enfermedad maligna.^{15, 42,47-49}

Su utilización hace factible obtener parámetros cuantitativos con rapidez y reproducibilidad, además presenta una amplia aplicabilidad en los estudios de las ciencias morfológicas.⁴²

En la patología tumoral podemos citar algunos parámetros como por ejemplo: la densitometría nuclear, el área nuclear, factores de perímetro y forma, los parámetros nucleolares, el número de mitosis por área, la celularidad, la fracción de volumen del epitelio entre otros.^{29,46}

Por todo lo anterior, se ha logrado que despierte la curiosidad y el interés por avanzar en su comprensión y aplicación a resolver problemas del orden biológico.

El programa de digitalización de imágenes y análisis morfométricos Image J (vers. 1.44) se desarrolló en el National Institutes of Health, ofrece cálculos de áreas, ángulos, distancias entre píxeles que con calibración correcta se transforman en otras magnitudes como el micrómetro (μm), centímetro (cm) o metro (m).⁴²

El análisis histopatológico de una biopsia de la leucoplasia oral sigue siendo el estándar de oro para su diagnóstico final y su valoración pronóstica. El surgimiento de la morfometría ha permitido corroborar si la interpretación morfológica subjetiva ha sido correcta y es esta una de las razones por la que en los últimos años se ha fomentado su desarrollo.³¹

En la década del ochenta (1982) se utilizó por vez primera la medición del tamaño nuclear como factor pronóstico en el carcinoma de próstata donde se pudo constatar que las metástasis son más frecuentes en neoplasias cuyos núcleos son grandes, contrariamente a aquellos procesos neoplásicos con núcleos pequeños que presentan mejor pronóstico.^{15, 45,49,47}

Múltiples han sido los estudios realizados al respecto; los mismos se han basado en medir determinados parámetros específicos nucleares tales como el área nuclear y citoplasmática y la relación entre ellos, perímetro, diámetro máximo - mínimo, índice de circularidad, volumen, entre otras. Relacionadas con la mucosa bucal se han estudiado: el grosor epitelial y corneo, el infiltrado inflamatorio de la lámina propia^{11,9,44,33,40}

En el Tercer Congreso virtual de Ciencias Morfológicas autores como Pupo y colaboradores analizó en la leucoplasia bucal homogénea asociada al tabaquismo, características histomorfométricas del grosor epitelial, los diámetros nuclear y citoplasmático, la densidad del infiltrado linfocitario y

vascular en la lámina propia y la hiperchromatosis concluyendo que los valores más pequeños del diámetro nuclear fueron los más frecuentemente encontrados, con una fuerte asociación con el diámetro citoplasmático, resultando los parámetros de mayor significado para el diagnóstico .⁴⁹

En el servicio de Cirugía Máxilo Facial del Hospital "Abel Santamaría" de Pinar del Río se realizó un estudio a pacientes afectados por leucoplasia bucal; el tipo de queratinización, el grosor epitelial y la presencia de displasia epitelial fueron algunas de las variables histopatológicas analizadas así como; alteraciones de los clavos interpapilares, hiperchromasia del núcleo y el nucléolo y pérdida de la polaridad de células basales. ⁴³

Diversos trabajos consultados coinciden en aseverar que desde hace algunas décadas se intenta establecer una clasificación basada en diferentes parámetros morfométricos que se relacionen con un significado pronóstico de la evolución de los pacientes afectados por este tipo de enfermedad. ¹⁴

En investigación realizada por Pérez Torres en la provincia de Camagüey se realizó el estudio de 15 biopsias de leucoplasia displásicas, donde se analizaron parámetros morfométricos (altura y ancho crestas epiteliales, altura del epitelio, factor forma del núcleo, así como el volumen y el perfil nuclear) , en ella las mediciones de la altura del epitelio ascendieron de manera palpable al aumentar el grado de la displasia con valores desde 245,4 μm hasta 748,4 μm en la mucosa bucal .⁴⁴

Se realizó un estudio descriptivo de 35 pacientes con leucoplasia bucal homogénea, asociada al tabaquismo , las lesiones se caracterizaron por la presencia de hiperplasia epitelial, con mayor desarrollo del estrato espinoso y prominentes clavos interpapilares en forma de gota.¹¹

En la Universidad de Murcia, España, se estudió el valor medio del grosor del epitelio en pacientes con leucoplasia 563,9 μm en los varones y 418,0 μm en mujeres. La diferencia entre ambos fue de 145,9 μm a favor de los hombres, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,015$), este estudio también analizó la relación de este parámetro con los factores de riesgo, como el hábito de fumar, en los fumadores la medida fue 522 μm y 421 μm en exfumadores .²²

Izaguirre Bordelois determinó que en pacientes sin displasia y en los que presentaron displasia epitelial ligera, la imagen microscópica de la leucoplasia homogénea reveló un engrosamiento de la capa epitelial (hiperqueratosis), con modificaciones del patrón de queratinización.¹¹

Toledo Hidalgo plantea que la relación núcleo/citoplasma expresa una relación metabólica funcional. Ambos con sus respectivas funciones. Este autor plantea que debe existir una correspondencia entre el tamaño del núcleo y el del citoplasma, o sea, núcleos grandes con citoplasmas grandes, aunque se pueden encontrar núcleos pequeños con citoplasma grande que traducen signos de muerte celular.¹⁵

En la Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Odontología, Ricardo Caciva ha estudiado los cambios iniciales en la mucosa bucal en pacientes consumidores de tabaco y de alcohol, observando alteraciones citológicas y de la relación núcleo/citoplasma, siendo el área nuclear más grande que un tercio de la superficie citoplasmática.³³

Pérez Torres y colaboradores en su estudio sugieren que el tamaño nuclear reducido y el tamaño del citoplasma aumentado son indicadores tempranos útiles para predecir la transformación maligna, por su parte la forma nuclear presentó valores de $0,86 \pm 0,08$, siendo en la displasia moderada de $0,88 \pm 0,09 \mu\text{m}$ y en la displasia severa de $0,85 \pm 0,11$. Encontró además que el promedio del volumen nuclear mostró una curva descendente desde la displasia ligera $237,0 \mu\text{m}^3$, hasta $117,0 \mu\text{m}^3$ en la severa.⁴⁴

Cedeño Florisbel describe los núcleos de queratinocitos basales y espinosos agrandados, alargados y de forma irregular en leucoplasia potencialmente maligna y carcinomas. También describen los resultados del pleomorfismo nuclear como ligero, moderado o marcado.³⁰

Esto pone en evidencia la posibilidad real del uso de la morfometría en la asistencia, demostrando sus ventajas en cuanto a mayor cantidad y calidad de la información que brinda, su objetividad, su reproducibilidad y la posibilidad de comparación de los resultados obtenidos

Conclusiones

La morfometría es una herramienta útil en el diagnóstico de la leucoqueratosis bucal

Bibliografía

1. Guerra Cobián O, Sarracent Pérez H, Urbizo Vélez J. Lesiones blancas de la cavidad bucal. Concordancia Diagnóstica. Rev Hab Cien Méd [Internet]. 2014 [citado 25 Abr 2019]; 13:[aprox. 11 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729519X2014000500006&nrm=iso.
2. Zaldivar Pupo OL, Leyva Infante M, Castillo Santiesteban Y, Machado Cuayo M, Del Toro Chang KC. Comportamiento del Programa de Detección Precoz del Cáncer Bucal en la Clínica Artemio Mastrapa. Holguín, 2015. Correo Científico Médico [Internet]. 2017 [citado 19 Feb 2019]; 21(3):[aprox. 12 p.]. Disponible en:http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S156043812017000300015&nrm=iso
3. Valentín González F, Rodríguez González GM, Conde Suárez HF, Vila Morales D. Intervención educativa sobre el programa de detección del cáncer bucal en estomatólogos generales. Rev Méd Electrón [Internet]. 2017 [citado 22 Abr 2019]; 39:[aprox. 10 p.]. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S168418242017000200011&nrm=iso.
4. Estrada Pereira GA, Márquez Filiú M, González Heredia E. Diagnóstico clinicohistopatológico de la leucoplasia bucal. MEDISAN [Internet]. 2012 [citado 11 Feb 2019]; 16(3):[aprox. 7 p.]. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102930192012000300002&lng=es
5. Quintanilla Domínguez C, Toledo Reyes L, Hernández Abreu NM, Pérez Álvarez R, González González B, Hernández Pérez MA. Programa educativo para la prevención del cáncer bucal desde la adolescencia. Edumecentro [Internet]. 2019 [citado 23 Mar 2019]; 11:[aprox. 18 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S207728742019000100087&nrm=iso.
6. Milanés Chalet A, Rogert Alcolea IA, 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 [Internet]. 2018 [citado 23 Mayo 2019]; 22(2):[aprox. 16 p.]. Disponible en: <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/839>.
7. Marín Páez W, Veiga Loyola L, Reyes Revilla Y, Mesa González DL. Lesiones bucales en adultos mayores y factores de riesgo. Policlínico "Dr. Tomás Romay", La Habana, Cuba. Rev Hab Cien Méd [Internet]. 2017 [citado 13 Feb 2019]; 16:[aprox. 14 p.]. Disponible en:

http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729519X2017000500010&nrm=iso.

8. Alvarado Solórzano AM, Restrepo Escudero MT. Cáncer Bucal, aproximaciones teóricas. Dominio de las Ciencias [Internet]. 2016 [citado 15 Marz 2019]; 2:[aprox. 19 p.]. Disponible en: <http://dominiodelasciencias.com/ojs/index.php/es/index>.

9. Chusino Alarcón EF, Bravo Cevallos DM. Lesiones bucales pre malignas y malignas en el adulto mayor. Dominio de las Ciencias [Internet]. 2016 [citado 22 Abr 2019]; 2 [aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://dominiodelasciencias.com/ojs/index.php/es/index>.

10. Martos Órpez MC. Estudio histopatológico de leucoplasias orales [Internet]. España: Universidad de Granada; 2012. Disponible: <https://hera.ugr.es/tesisugr/20932431.pdf>.

11. Izaguirre Bordelois M, Soriano González BI. Características histomorfológicas de la leucoplasia bucal homogénea. MEDISAN [Internet]. 2013 [citado 5 Mar 2019]; 17:[aprox. 7 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102930192013000800008&nrm=iso.

12. Medina Márquez M, Carmona Lorduy M, Álvarez Villadiego P, Díaz Caballero A. Leucoplasia asociada al hábito de fumar invertido: presentación de un caso clínico. Avances en Odontoestomatol [Internet]. 2015 [citado 21 Feb 2019]; 31:[aprox. 6 p.]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S021312852015000400003&nrm=iso.

13. Robinson RA, Vincent SD. Benign and Nonneoplastic Diseases of the Oral Cavity and Oropharynx En : Surgical Pathology of the Head and Neck. Vol 1. 3 ed. Pennsylvania: Leon Barnes; 2009. p. 201-42.

14. Batista Castro Z, Rodríguez Pérez I, Miranda Tarragó J, Rengifo-Calzado E, Obaya T, Fernández Jiménez ME. Displasia epitelial y otros cambios histopatológicos en la leucoplasia bucal. La Habana, 1991-2001. Primer Congreso Virtual de Ciencias Morfológicas [Internet]. 2012 [citado 18 Mar 2019]:[aprox. 13 p.]. Disponible en: <http://www.morfovvirtual2012.sld.cu/index.php/morfovvirtual/2012/paper/view/259/559>.

15. Toledo Hidalgo D, Díaz Rojas PA, Oro Pozo Y. Indicadores morfométricos del carcinoma papilar de tiroides en pacientes de la provincia Holguín. Morfovvirtual [Internet]. 2018 [citado 1 Jul 2019]:[aprox. 27 p.]. Disponible en: <http://www.morfovvirtual2018.sld.cu/index.php/morfovvirtual/2018/paper/viewPaper/125/253>.

16. Benítez HA, Püschel TA. Modelando la varianza de la forma: Morfometría Geométrica Aplicaciones en Biología Evolutiva. Int J Morphol [Internet]. 2014 [citado 23 Jul 2019]; 32(3):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/ijmorphol/v32n3/art41.pdf>.

17. Aguas H, Lanfranchi T. Lesiones premalignas o cancerizables de la cavidad oral. Rev Facultad de Odontología (UBA) [Internet]. 2004 [citado 27 Feb 2019]; 19(47):[aprox. 10 p.]. Disponible en: https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/46144478/lesiones_premalignas_o_cancerizables_de_la_cavidad_oral_2004.pdf.
18. Araya C. Diagnóstico precoz y prevención en cáncer de cavidad oral. Rev Med Clin Condes [Internet]. 2018 [citado 26 Jul 2019]; 29(4):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/rmclc>.
19. Lopez Lopez J, Omaña Cepeda C, Jane Solas E. Precancer y cancer bucal. Med Clin (Barc) [Internet]. 2015 [citado 6 Jun 2019]; 145(9):[aprox. 5 p.]. Disponible en: www.elsevier.es/medicinaclinica.
20. Rivero Pérez O, Albornoz López Del Castillo CM, De Jesús Nápoles I. Estudio epidemiológico y clínicopatológico de la leucoplasia oral. Revista Electrónica [Internet]. 2014 [citado 24 Febr 2019]; 39(7):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/170/306>.
21. García Pola Vallejo MJ, García Martín JM, Seoane Leston J. Enfoque del diagnóstico y tratamiento de la leucoplasia oral. Artículos Originales Otorrinolaringología [Internet]. 2015 [citado 22 Mayo 2019]; 1(1):[aprox. 15 p.]. Disponible en: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/20084
22. 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 [Internet]. España: Universidad de Murcia; 2015 [citado 18 Mar 2019]. Disponible: <https://digitum.um.es/xmlui/bitstream/10201/45982/1/Tesis%20marta.pdf>.
23. Rajendran R. Benign and Malignant Tumors of the Oral Cavity. En: William G S, Maynard K, Hine and Barnet M L. Shafer's Textbook of Oral Pathology. 7 ed. India: Elsevier; 2012. p. 81-221.
24. Cawson RA, Odell EW. Keratoses (leukoplaqias;white lesions). En: Oral Pathology. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1995. p. 83-96.
25. González Moles MA, González Ruiz L. Leucoplasia oral, una revisión de los aspectos esenciales en su diagnóstico y tratamiento. Actualidad Médica [Internet]. 2018 [citado 23 Abr 2019]; 803 Enero/Abril [aprox. 3 p.]. Disponible en: www.actualidadmedica.es.
26. Tovío Martínez EG, Carmona Lorduy MC, Díaz-Caballero AJ, Harris Ricardo J, Lanfranchi Tizeira HE. Expresiones clínicas de los desórdenes potencialmente malignos en cavidad oral. Revisión integrativa de la literatura Univ Odontol [Internet]. 2018, ene-jun [citado 22 Abr 2019]; 37(78):[aprox. 18 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.11144/Javeriana.uo37-78.ecdp>.
27. Escribano Bermejo M, Bascones Martínez A. Leucoplasia oral: Conceptos actuales. Avances en Odontoestomatol [Internet]. 2009 [citado 15 Feb 2019]; 25:[aprox. 15 p.]. Disponible en:

http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S021312852009000200004&nrm=iso.

28. Santana Garay J. Prevención y diagnóstico del cáncer bucal. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2002.

29. Aguirre Urizar JM. Guía de práctica clínica de leucoplasia oral [Internet]. Barcelona: Sociedad Española de Cirugía Bucal; 2017 [citado 22 Jun 2019]. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_557_Leucoplasia_oral.pdf

30. Floribel Cedeño B, Finol HJ. Algunas consideraciones sobre la patología ultraestructural de los queratinocitos en leucoplasia bucal del tipo clínico homogéneo. Acta Odontológica [Internet]. 2005 [citado 30 Jun 2019]; 43(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en: https://www.actaodontologica.com/.../patologia_ultraestructura_queratinocitos_leucop

31. Torres Morales Y, Rodríguez Martín O, Herrera Paradelo R, García Martín D, Burgos Reyes GJ, Mesa Gómez R. Factores pronósticos del cáncer bucal. Revisión bibliográfica. MEDICIEGO [Internet]. 2016 [citado 1 Jul 2019]; 22(3):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://www.revmediciego.sld.cu>.

32. Martínez Sahuquillo Márquez A, Gallardo Castillo I, Cobos Fuentes MJ, Caballero Aguilar J, Bullón Fernández P. La leucoplasia oral: Su implicación como lesión precancerosa. Avances en Odontoestomatol [Internet]. 2008 [citado 25 Abr 2019]; 24:[aprox. 12 p.]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S021312852008000100003&nrm=iso.

33. Caciva RC. Marcadores de malignidad relacionados con el consumo de tabaco, alcohol y mate [Tesis]. España: Universidad Nacional de Córdoba; 2016.

34. Casnati B, Álvarez R, Massa F, Lorenzo S, Angulo M, Carzoglio J. Prevalencia y factores de riesgo de las lesiones de la mucosa oral en la población urbana del Uruguay. Odontoestomatol [Internet]. 2013 [citado 30 Ene 2019]; 15:[aprox. 10 p.]. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S168893392013000200007&nrm=iso.

35. Miguel Cruz PA, Niño Peña A, Batista Marrero K, Miguel Soca PE. Factores de riesgo de cáncer bucal. Rev Cubana de Estomatol [Internet]. 2016 [citado 22 Feb 2019]; 53:[aprox. 18 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475072016000300006&nrm=iso.

36. Boza Oreamuno YV, Martínez A, Rojas IG. Evaluación histomorfométrica de la elastosis en queilitis actínica. Internat J Dental Sciences [Internet]. 2016 [citado 12 Feb 2019]; 18(3):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/Odontos/article/view/26496/26726>.

37. Cháirez Atienzo P, Vega Memíje ME, Zambrano Galván G, García Calderón AG, Maya García IA, Cuevas González JC. Presencia del Virus Papiloma Humano en la Cavidad Oral: Revisión y Actualización de la Literatura. *Internat J Odontostomatol* [Internet]. 2015 [citado 7 Feb 2019]; 9:[aprox. 6 p.]. Disponible en:https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718381X2015000200009&nrm=iso.
38. Cárcamo M. Epidemiología y generalidades del tumor de cabeza y cuello. *Rev Méd Clín Conde* [Internet]. 2018 [citado 6 Jun 2019]; 29(4):[aprox. 9 p.]. Disponible en:<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0716864018300920?token>.
39. Shah JP, Montero PH. New ajcc/uicc staging system for head and neck, and thyroid cancer. *Rev Med Clin Condes* [Internet]. 2018 [citado 26 Jul 2019]; 29(4):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/rmclc>.
40. Cornejo R, Garrido O, Jaramillo R. Morfometría Nuclear de Hepatocitos Esteatósicos y Esteatósicos Estimulados con Laser Infrarrojo. *Int J Morphol* [Internet]. 2016 [citado 24 Mayo 2019]; 34(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en:https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022016000100054&lng=es.
41. Machado Martínez A. Estudio microscópico de la aorta abdominal de ratas Wistar sometidas a una dieta hiperglucídica [Tesis]. Santa Clara: Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara; 2015.
42. Fernández Lastre M. Morfometría de cortes histológicos de los túbulos renales normales en humanos adultos Tercer Congreso virtual de Ciencias Morfológicas [Internet]. 2016 [citado 27 Ene 2019]:[aprox. 15 p.]. Disponible en:<http://www.morfovvirtual2016.sld.cu/index.php/Morfovvirtual/2016/paper/download/16/49>.
43. 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 Cien Méd Pinar del Río* [Internet]. 2012 [citado 23 Feb 2019]; 7(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/158/317>.
44. 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. *Rev Arch Méd Camagüey* [Internet]. 2013 [citado 26 Mar 2019]; 17:[aprox. 11 p.]. Disponible en:http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102502552013000400005&lng=es.
45. Grass Hernández NM, Díaz Rojas PA, Márquez Rubio A, Zaldívar Acosta Y. Caracterización clínica y morfoestereológica de tumores malignos epiteliales de pulmón diagnosticados por biopsia aspirativa con aguja fina. *Correo Científico Médico de Holguín* [Internet]. 2016 Sep [citado 25 Jul

2019]; 20(3):[aprox. 14 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812016000300007&lng=es

46. Oro Pozo Y, Leyva Sánchez E, Díaz Rojas PA, Toledo Hidalgo D. Indicadores morfométricos del Melanoma Maligno de Piel. Holguín. Período septiembre 2015 a septiembre 2017 Morfovvirtual 2018 [Internet]. 2018 [citado 30 Jul 2019]:[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.morfovvirtual2018.sld.cu/index.php/morfovvirtual/2018/paper/viewPaper/124/250>.

47. Cabrera Roche BA, García Gutiérrez MB, López Pérez R, Ramos Rodríguez Y, Triana De La Paz I, Álvarez Luna Y. Estudio morfométrico del núcleo celular en el carcinoma de células renales. Medicentro Electrónica [Internet]. 2018 [citado 4 Abr 2019]; 22(1):[aprox. 4 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102930432018000100005&nrm=iso.

48. López Galán A. Morfometría geométrica: el estudio de la forma y su aplicación en biología. Temas de Ciencia y Tecnología [Internet]. 2015 [citado 13 Mar 2019]; 19(55):[aprox. 7 p.]. Disponible en: http://www.utm.mx/edi_anteriores/temas55/T55_2Nota_6.pdf

49. Sanz Pupo NJ, Fernández Sarabia PA. Diagnóstico anatomopatológico del cáncer y aplicación de técnicas cuantitativas en algunas localizaciones. Tercer Congreso virtual de Ciencias Morfológicas [Internet]. 2016 [citado 23 Mayo 2019]:[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://morfovvirtual2016.sld.cu/index.php/Morfovvirtual/2016/paper/download/253/215>.