



Factores pronósticos del carcinoma epidermoide bucal

Prognostic factors for oral squamous cell carcinoma

Yonier Torres-Morales¹ <https://orcid.org/0000-0001-8319-1532>

Odalys Rodríguez-Martín² <https://orcid.org/0000-0002-9023-0779>

Niorgy Rodríguez-Rodríguez³ <https://orcid.org/0000-0001-8314-2546>

Katia Bárbara Viera-Morales⁴ <https://orcid.org/0000-0001-8855-6609>

Manuel de Jesús Díaz-Hernández⁵ <https://orcid.org/0000-0002-4058-2231>

Yan Alberto Marichal-Martínez⁶ <https://orcid.org/0000-0003-2242-7454>

¹Máster en Salud Bucal Comunitaria. Especialista de Primer Grado en Cirugía Maxilofacial y en Estomatología General Integral. Hospital General Provincial Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola”. Ciego de Ávila, Cuba.

²Máster en Urgencias Estomatológicas. Especialista de Segundo Grado en Bioestadística y en Estomatología General Integral. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado. Hospital Psiquiátrico Provincial “Nguyen Van Troi”. Ciego de Ávila, Cuba.

³Máster en Salud Bucal Comunitaria. Especialista de Primer y Segundo Grados en Cirugía Maxilofacial. Especialista de Primer Grado en Estomatología General Integral. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado. Hospital General Provincial Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola”. Ciego de Ávila, Cuba.

⁴Máster en Salud Bucal Comunitaria. Especialista de Primer Grado en Estomatología General Integral. Clínica Estomatológica Docente, Hospital General Docente “Cptán Roberto Rodríguez”, Morón. Ciego de Ávila, Cuba.

⁵Máster en Urgencias Estomatológicas. Especialista de Primer y Segundo Grados en Cirugía Maxilofacial. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado. Hospital General Provincial Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola”. Ciego de Ávila, Cuba.

⁶Especialista de Primer Grado en Estomatología General Integral. Residente de tercer año de Cirugía Maxilofacial. Profesor Instructor. Investigador Agregado. Hospital General Provincial Docente “Dr.





Antonio Luaces Iraola”. Ciego de Ávila, Cuba.

* Autor para la correspondencia. Correo electrónico: yonier@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: la determinación del pronóstico permite estimar las probabilidades de los diversos acontecimientos que se pueden desarrollar durante la evolución de la enfermedad. Esta estimación incide en la decisión del tratamiento y en las actividades preventivas para modificar el pronóstico de una enfermedad.

Objetivo: determinar los factores pronósticos en la evolución clínica del carcinoma epidermoide bucal.

Métodos: se realizó un estudio observacional analítico longitudinal prospectivo de cohorte en pacientes atendidos en la consulta de cirugía maxilofacial del Hospital General Provincial Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila, entre enero de 2014 y junio de 2016. El universo estuvo constituido por los 42 enfermos diagnosticados que cumplieron con los criterios de inclusión. Se analizaron variables de significado pronóstico relacionadas con el paciente y el tumor, y se estableció la ecuación que determinó los factores pronósticos en la evolución de la enfermedad. Se cumplieron los preceptos éticos.

Resultados: preponderaron los pacientes de 60-69 años (30,95 %) y sexo masculino (61,90 %), con localizaciones tumorales anatómicas en el labio superior (42,86 %) y mucosa del carillo (23,81 %). La evolución desfavorable se presentó en los que consumían alcohol y tenían enfermedades asociadas; por lo cual estas fueron las variables pronósticas determinadas.

Conclusiones: predominaron los enfermos mayores de 50 años, de sexo y con el labio como localización anatómica más afectada. Se estableció la ecuación pronóstica mediante la cual el consumo de alcohol y las enfermedades asociadas fueron determinados como los factores pronósticos que intervienen en la evolución clínica de la enfermedad.

Palabras clave: CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS/diagnóstico; BOCA; NEOPLASIAS DE LA BOCA/diagnóstico; PRONÓSTICO.

ABSTRACT





Introduction: the determination of the prognosis allows estimating the probabilities of the various events that may develop during the evolution of the disease. This estimate affects the decision of treatment and preventive activities to modify the prognosis of a disease. The universe consisted of 42 diagnosed patients who met the inclusion criteria.

Objective: to determine the prognostic factors in the clinical evolution of oral squamous cell carcinoma.

Methods: a prospective longitudinal analytical observational cohort study was carried out in patients treated in the consultation of maxillofacial surgery of the General Provincial Teaching Hospital “Dr. Antonio Luaces Iraola” from Ciego de Ávila, between January 2014 and June 2016. Variables of prognostic significance related to the patient and the tumor were analyzed, and the equation that determined the prognostic factors in the evolution of the disease was established. The ethical precepts were fulfilled.

Results: patients aged 60-69 years (30,95 %) and male (61,90 %) prevailed, with anatomical tumor locations on the upper lip (42,86 %) and cheek mucosa (23,81 %). The unfavorable evolution appeared in those who consumed alcohol and had associated diseases; for which these were the determined prognostic variables.

Conclusions: male patients over 50 years of age predominated, with the lip as the most affected anatomical location. The prognostic equation was established by means of which alcohol consumption and associated diseases were determined as the prognostic factors involved in the clinical evolution of the disease.

Keywords: NEOPLASMS OF THE MOUTH/diagnosis; MOUTH; NEOPLASMS OF THE HEAD AND NECK /diagnosis; PROGNOSIS.

Recibido: 25/09/2018

Aprobado: 29/10/2019

INTRODUCCIÓN





La determinación de un pronóstico es estimar las probabilidades de los diversos modos de evolución de una enfermedad, y predecir su curso en un paciente determinado. El conocimiento del pronóstico es una variable fundamental, pues en muchos casos a partir de él se decidirá el tratamiento. Los factores pronósticos son los que predicen el curso clínico en un paciente una vez que la enfermedad está presente.⁽¹⁾

El desarrollo de los servicios estomatológicos en Cuba contribuye a la disminución de la incidencia del cáncer bucal (CB), no obstante resulta preocupante el número de pacientes diagnosticados anualmente con esta enfermedad.⁽²⁾ El CB es un problema de salud que afecta a un grupo significativo de personas en el mundo, causante de notables secuelas anatómicas y fisiológicas en quienes lo padecen, así como afectaciones psicológicas, por lo cual repercute en el entorno social y familiar del enfermo. La incidencia, prevalencia y gravedad de esta enfermedad varían de un país a otro.⁽²⁾ Es el sexto tipo de cáncer más común, responsable de casi 4% de los casos de cáncer diagnosticados.^(3,4)

El riesgo de padecer CB aumenta con la edad, especialmente a partir de los 50 años. Por otra parte, factores de riesgo tales como el consumo de tabaco y alcohol, las lesiones potencialmente malignas, los traumas (causados por hábitos parafuncionales, dentaduras mal ajustadas o piezas dentales con bordes cortantes), unidos a factores genéticos y algunos tipos de virus también aumentan las probabilidades de padecerlo. En este sentido son responsabilidades del estomatólogo, tanto la educación de los pacientes como la detección y el diagnóstico precoz para mejorar el pronóstico de la enfermedad.⁽⁵⁻⁸⁾

Los pacientes a los que el CB se les detecta en las primeras etapas de desarrollo, tienen mejor pronóstico. A pesar de esto, las personas que han padecido CB y se consideran curadas tienen 15% de probabilidades de padecer un segundo tumor primario de cabeza, cuello o laringe, por lo que es extremadamente importante el seguimiento de la enfermedad.^(2,3,5-9)

De todos los tipos importantes de cáncer, el bucal tiene el peor índice de supervivencia a los cinco años, con aproximadamente 57% de los casos. Si el cáncer en la boca se detecta en una etapa temprana, las posibilidades de supervivencia aumentan de 57% a más de 80%.^(1,10)

La morbimortalidad por tumores constituye en la provincia Ciego de Ávila una línea priorizada de investigación. Hasta la fecha no se han realizado investigaciones en el territorio de los factores pronósticos que pueden incidir en la evolución favorable o desfavorable de la enfermedad y la supervivencia a los cinco años después de intervenidos.





Por lo antes enunciado se desarrolló el siguiente estudio con el objetivo de determinar los factores pronósticos en la evolución clínica del carcinoma epidermoide bucal.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional analítico longitudinal prospectivo de cohorte en pacientes atendidos en la consulta de cirugía maxilofacial del Hospital General Provincial Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila, entre enero de 2014 y junio de 2016.

El universo estuvo constituido por los 42 enfermos diagnosticados con carcinoma epidermoide bucal que cumplieron con los criterios de inclusión en el período de estudio. Los criterios de inclusión fueron: dar de forma escrita su consentimiento informado y tener biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF), o con trocar, positiva a CB y corroborada por el estudio anatomopatológico. Como criterios de exclusión se establecieron: pacientes que después de su diagnóstico se sometieron al tratamiento en otra provincia y el abandono del tratamiento.

Se seleccionó la variable dependiente o de respuesta: evolución del carcinoma epidermoide bucal, y , se operacionalizó en: desfavorable (1), favorable (0). Se consideró desfavorable cuando el paciente presentó lesiones recidivantes, que metastizaron, se complicaron o recurrieron con la enfermedad.

Como variables independientes o explicativas –variables de significado pronóstico del carcinoma epidermoide bucal descritas en la literatura y concernientes con el paciente– se establecieron: edad, sexo, localización tumoral, consumo de tabaco, consumo de alcohol, enfermedades asociadas como diabetes mellitus e hipertensión arterial, antecedentes personales de cáncer e infecciones virales.

Las variables relacionadas con el tumor fueron: estadio clínico, variedad histológica, tamaño del tumor primario y grado de diferenciación histológica. Mientras que las histológicas relacionadas con el paciente fueron: extensión del tumor primario, metástasis a ganglios linfáticos y a distancia, tumor en márgenes de sección quirúrgicos o cercanos a ellos, y bordes infiltrantes.

En un primer momento se recogió la información necesaria de las historias clínicas y del Registro Provincial del Programa de Detección Precoz del CB, y en un segundo momento, se identificaron las variables de significado pronóstico con un nivel de significación de 0,05 mediante el seguimiento y observación de una cohorte de individuos. El estudio de seguimiento permitió describir paso a paso el curso clínico de la enfermedad y calcular el riesgo relativo debido a un determinado factor pronóstico.





La cohorte de pacientes la integraron todos los individuos afectados por carcinoma epidermoide bucal, a los que después de intervenidos se les siguió en consulta cada seis semanas durante un año.

Toda la información recopilada fue resumida en frecuencias absolutas y porcentajes. Se calcularon las medidas de resúmenes para las variables cualitativas y cuantitativas. La información se introdujo en una base de datos confeccionada en el programa SPSS versión 18.0 en español para Windows.

Para determinar las variables con significación pronóstica, previamente se realizó un análisis univariado para buscar la asociación entre cada variable y la de respuesta. Para evitar introducir en los modelos variables innecesarias se controlaron las confusoras desde el diseño y, posteriormente, se elaboró un modelo multivariado de regresión logística mediante una ecuación pronóstica para determinar los principales factores pronósticos.

El modelo multivariante final se realizó a partir de las variables que en el análisis univariado presentaron asociación estadística con nivel de significación de $p < 0,5$. El modelo se obtuvo por un procedimiento de paso a paso hacia delante (*wald*). Para evaluar la bondad del ajuste del modelo se calculó el estadígrafo de Lemeshow y Hosmer con la distribución X^2 en ocho grados de libertad, se calcularon las probabilidades de la evolución desfavorable y se empleó la curva de característica operativa del receptor (COR) –también denominada ROC por sus siglas en inglés.

Las probabilidades predichas por el modelo permitieron, definiendo un punto de corte, clasificar a los sujetos en dos grupos: los que presentaron el evento (respuesta 1) y los que no lo presentaron (respuesta 0). Si el modelo tiene capacidad predictiva nula, la curva coincide con la diagonal principal del cuadrado y el área bajo la curva toma su valor mínimo de 0,5. Un buen modelo predictivo tiene una curva ROC por encima de la diagonal.

Se cumplieron los principios éticos establecidos en la declaración de Helsinki para las investigaciones médicas en humanos. Al realizar la revisión de las historias clínicas y del Registro Provincial del Programa de Detección Precoz del CB, se mantuvo como premisa no registrar los nombres y apellidos y otras señas particulares de los pacientes para proteger sus identidades.

RESULTADOS

El carcinoma epidermoide bucal en el universo estudiado (tabla 1) predominó en el grupo de edades de



60 a 69 años (30,95 %), seguido por el de 50 a 59 años (23,81 %). Respecto al sexo fue más frecuente en el masculino (61,90%) que el femenino (38,10%).

Tabla 1 – Pacientes con carcinoma epidermoide bucal según edad y sexo

Grupos de edades (años)	Sexo					
	Masculino		Femenino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
20-29	1	2,38	0	0,00	1	2,38
30-39	0	0,00	0	0,00	0	0,00
40-49	5	11,90	1	2,38	6	14,29
50-59	4	9,52	6	14,29	10	23,81
60-69	6	14,29	7	16,67	13	30,95
70-79	8	19,05	1	2,38	9	21,43
80 y más	2	4,76	1	2,38	3	7,14
Total	26	61,90	16	38,10	42	100,00

Fuente: Registro Provincial del Programa de Detección Precoz del Cáncer Bucal.

El sitio anatómico más afectado fue el labio superior (42,86 %), seguido de la mucosa del carrillo (23,81 %) y los menos, la base de la lengua y el suelo de la boca (2,38 % respectivamente).

Tabla 2 – Pacientes con carcinoma epidermoide bucal según las localizaciones anatómicas afectadas por lesiones del complejo bucal

Sitio anatómico de la lesión	No.	%
Labio superior	18	42,86
Mucosa del carrillo	10	23,81
Paladar duro	5	11,90
Lengua parte móvil	3	7,14
Labio inferior	2	4,76
Encía o reborde	2	4,76
Base de la lengua	1	2,38
Suelo de boca	1	2,38
Total	42	100,00

Fuente: Registro Provincial del Programa de Detección Precoz del Cáncer Bucal.

La tabla 3 indica las variables de significación pronóstica: consumo de alcohol y presencia de

enfermedades asociadas. Como se muestra, resulta seis veces más probable (EXP B) una evolución desfavorable de la enfermedad si se consume alcohol después de la intervención y si hay enfermedades asociadas. El incremento del riesgo de evolución desfavorablemente en 1,8. Se obtuvo de esta forma la ecuación pronóstica.

Tabla 3 – Variables resultantes en la ecuación pronóstica de la evolución desfavorable del carcinoma epidermoide bucal. Variables en la ecuación

Variables		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp (B)
Paso 1 ^a	Alcohol	1,863	,928	4,031	1	,045	6,441
	Enfermedades	1,802	,867	4,320	1	,038	6,060
	Constante	-3,035	,885	11,753	1	,001	,048

Ecuación pronóstica:

$$P(Y=1) = \frac{1}{1 + \exp(-3.035 \oplus 1.802X_1 \oplus 1.863X_2)}$$

Leyenda

Y: evolución desfavorable

X1: enfermedades

X2: alcohol

En la ecuación pronóstica se incluyen todas las variables del modelo final, lo que significa que la evolución desfavorable estuvo relacionada con el consumo de alcohol y las enfermedades asociadas.

En el gráfico 1 se observa la curva COR de las variables resultado del contraste y la probabilidad pronosticada. Como el área bajo la curva es una medida de la capacidad predictiva y en este caso es de 0,822, el modelo resultó bueno en la predicción de la evolución desfavorable para estas dos variables.

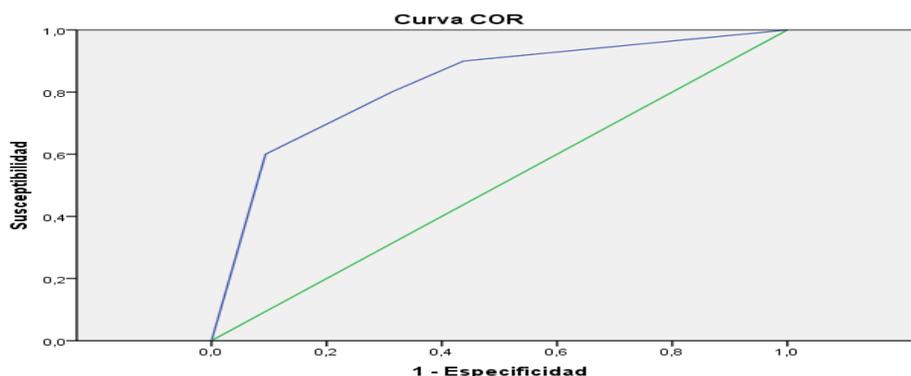


Fig. 1 – Curva COR de las variables resultado del contraste y la probabilidad pronosticada.

Área bajo la curva 0,822.

DISCUSIÓN

El CB representa 2 % de todos los cánceres, casi 30 % de los tumores de cabeza y cuello; 90 % son carcinomas de células escamosas o epidermoides y el 10 % restante lo forman tumores de glándulas salivales, melanomas, sarcomas, carcinomas basales, linfomas, tumores odontógenos y lesiones metastásicas.⁽¹¹⁾

En la provincia Ciego de Ávila la incidencia del CB tiende al aumento. Estudios realizados han demostrado el incremento de la mortalidad y la incidencia; este es un problema sanitario internacional que varía de un país a otro.^(2,8)

El predominio de las edades por encima de 50 años es un fenómeno común del cáncer en humanos, dato corroborado por estudios realizados.^(2,8) El pronóstico desfavorable en mayores de 70 años se puede explicar por el mayor tiempo de intoxicación por el alcohol y el tabaco, el envejecimiento de la población y el aumento de la cronicidad del cáncer debido a nuevas terapéuticas.

En este estudio el CB predominó en el sexo masculino. Ello coincide con los resultados de otros autores, los cuales atribuyen la incidencia elevada de la enfermedad a los roles de sexo, pues tradicionalmente los varones asumen estilos de vida menos saludables, se dedican a profesiones de riesgo y descuidan con más facilidad su salud bucal. Por el contrario, en general las mujeres tienen menos hábitos tóxicos y protegen su salud bucal con más insistencia que los hombres.⁽²⁾

No obstante, la prevalencia de esta neoplasia aumenta en mujeres, sobre todo en aquellas que no fuman

ni consumen alcohol. Al respecto, Qaisi y cols.⁽¹²⁾ atribuyen este incremento a una mayor presencia del virus del papiloma humano (VPH).

Según la localización, la posibilidad de metástasis ganglionar es menor cuanto más alejado está el tumor de la lengua. Los enfermos con tumores localizados en el labio tienen las más altas tasas de supervivencia, y aquellos en la lengua las más bajas, razón por la cual la mayoría de los pacientes de este estudio evolucionaron de forma favorable. Las localizaciones anatómicas del carcinoma epidermoide bucal se comportaron de forma muy similar a lo encontrado por otros investigadores, que señalan una mayor incidencia del cáncer en el labio, si se compara con el resto del complejo bucal.^(1,2,8)

El hábito de fumar es un factor importante de riesgo y pronóstico, el hecho de continuar fumando con posterioridad al tratamiento de un cáncer de la cavidad oral incrementa la tasa de recaída y disminuye la supervivencia.⁽¹³⁾ El consumo de alcohol, principalmente cerveza y destilados claros durante la fase de seguimiento posterior al tratamiento del CB, impacta de forma negativa en el pronóstico de los pacientes.^(1,13) Se refiere que la metabolización del alcohol interviene en la carcinogénesis.⁽¹⁴⁾

Aunque el mecanismo por el cual el alcohol provoca la aparición del carcinoma epidermoide bucal no está bien determinado, es junto con el tabaco su principal factor causal y, además, sus efectos perjudiciales se potencian cuando se consumen simultáneamente. Se han propuesto varios mecanismos oncogénicos del alcohol: actúa como factor químico irritativo local, provoca una disminución del índice inmunitario, facilita la absorción de otras sustancias cancerígenas por su efecto cáustico sobre la mucosa bucal, y se oxida a acetaldehído (cancerígeno), lo que interfiere con la síntesis y reparación del ADN.⁽¹¹⁾

Por otra parte, el hábito de fumar incrementa la carga de acetaldehído que sigue al consumo de bebidas alcohólicas, lo que favorece la activación de los procarcinógenos del tabaco. Se estima un riesgo atribuible de carcinoma epidermoide bucal debido al tabaco y alcohol superior al 80 %; los grandes bebedores y fumadores tienen un riesgo 38 veces superior.⁽¹¹⁾

El estado ganglionar es, en general, el factor más importante en el análisis del pronóstico de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello y en particular, de la cavidad oral.^(1,13) En el presente estudio esta variable no se consideró para la ecuación de pronóstico porque las lesiones que presentaron los pacientes estaban en estadios iniciales.

La mayoría de los tumores estudiados en este trabajo eran pequeños, menores de 2 cm. El tamaño del

tumor también es importante para hacer el pronóstico. Los tumores de 2-3 cm evolucionan desfavorablemente, sobre todo los ubicados en la base de lengua, y aquellos en etapas incipientes de su desarrollo.^(1,13)

Respecto a las enfermedades asociadas, en este estudio resultaron factores pronósticos la DM y la HTA. La literatura revisada muestra que en ambos casos se producen cambios atróficos de la mucosa bucal y aumenta la susceptibilidad de los tejidos ante otros carcinógenos.^(14,15)

Se refiere que existe una estrecha relación entre la DM y el cáncer, mediada por los receptores de insulina y el factor similar a la insulina (IGF-1) que inducen, frente a un estado de hiperinsulinismo, un aumento de la síntesis de ADN y la proliferación celular de origen neoplásico. El IGF-1 tiene efectos mitogénicos y antiapoptóticos más potentes que la propia insulina. Los cambios en el eje insulina-IGF-1 pudieran ser favorables para la supervivencia y progresión de focos malignos en los estadios iniciales.⁽¹⁴⁾ Estudios en modelos animales y ensayos clínicos demuestran el papel que juegan la insulina, el IGF-1, sus receptores, y los receptores híbridos, dentro de los mecanismos bioquímicos que influyen en el riesgo de padecer cáncer o empeorar su pronóstico.⁽¹⁵⁾

La hiperinsulinemia, las concentraciones elevadas de la forma libre del IGF-1 y la sobreestimulación de los receptores de insulina y de IGF-1 provocan cambios mitogénicos que dan paso al desarrollo de poblaciones celulares cancerosas. La DM no solo se relaciona con la aparición del cáncer, sino que incrementa la mortalidad en los pacientes ya diagnosticados con una neoplasia.⁽¹⁶⁾

De acuerdo a un estudio desarrollado por el Grupo de Epidemiología del *Cancer King's College Hospital* de Londres, la HTA está vinculada a un riesgo mayor de desarrollar cáncer, así como de mortalidad. Los hombres con tensión arterial más alta de lo normal tienen un riesgo mayor (entre 10 % y 20 %) de padecer algún tumor maligno y hasta 49 % más de posibilidades de morir por esta enfermedad.⁽¹⁷⁾ Otros estudios demuestran que la HTA es la enfermedad asociada más prevalente en pacientes con cáncer.⁽¹⁸⁾

Es necesario considerar que la estratificación no siempre es reflejo real del riesgo o pronóstico y su aplicación, en determinados casos, puede conducir a errores porque no siempre se pueden tener en cuenta todos los factores pronósticos existentes. De ahí que se puedan diagnosticar con mal pronóstico pacientes en estadios tempranos de la enfermedad y otros en estadios avanzados pero curables.⁽¹⁰⁾

Este estudio tuvo como limitaciones la no consideración de otras variables –sobre todo las relacionadas



con las enfermedades asociadas–, así como el poco número y tiempo de evolución de los pacientes.

CONCLUSIONES

La mayoría de los enfermos diagnosticados con carcinoma epidermoide bucal tenían edades superiores a los 50 años, el sexo masculino fue el más representado y el labio la localización anatómica más afectada. Se estableció la ecuación pronóstica mediante la cual el consumo de alcohol y las enfermedades asociadas fueron determinados como los factores pronósticos que intervienen en la evolución clínica del carcinoma epidermoide bucal. El aporte de esta investigación radica en el conocimiento de estos factores pronósticos como una vía para comprender mejor la evolución de la enfermedad y orientar al especialista en la conducta preventiva y terapéutica a seguir.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Torres-Morales Y, Rodríguez-Martín O, Herrera-Paradelo R, Burgos-Reyes GJ, Mesa-Gómez R. Factores pronósticos del cáncer bucal. Revisión bibliográfica. MediCiego [Internet]. 2016 [citado 15 Ago 2018];22(3):67-77. Disponible en: <http://www.revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/download/419/1023>
2. Rodríguez-Martín O, Betancourt-Valladares M, García-Ranero AB, Giance-Paz L. Pronóstico de incidencia y mortalidad del cáncer bucal en la provincia Ciego de Ávila. Rev Cubana Estomatol [Internet]. Sep 2017 [citado 15 Ago 2018];54(3):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/est/v54n3/est05317.pdf>
3. Vázquez-Vega MJ, Aguiar-Sanabria R. El programa de detección del cáncer bucal, herramienta indispensable para disminuir su prevalencia. Medisur [Internet]. 2015 [citado 15 Ago 2018];13(3):347-9. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ms/v13n3/ms03313.pdf>
4. Batista-Moura LK, Marcia-Marcaccini A, Coelho-Matos FT, Lopes-de Sousa AF, Cardoso-Nascimento G, Batista-Moura ME. Integrative review on oral cancer. J. res: fundam. care. online [Internet]. 2014 [citado 15 Ago 2018];6 Supl:164-75 Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/4993764.pdf>





5. Verdecia-Jiménez AI, Álvarez-Infantes E, Parra-Lahens J. Mortalidad por cáncer bucal en pacientes de la provincia Holguín. CCM [Internet]. 2014 [citado 15 Ago 2018];18(1):45-65. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ccm/v18n1/ccm07114.pdf>
6. Mateo-Sidróñ-Antón MC, Somacarrera-Pérez ML. Cáñcer oral: genética, prevención, diagnóstico y tratamiento. Revisión de la literatura. Av Odontostomatol [Internet]. Ago 2015 [citado 15 Ago 2018];31(4):247-59. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/odonto/v31n4/original1.pdf>
7. Howard-Mora M. El trauma: ¿un factor de riesgo del cáñcer bucal? Rev. Cient. Odontol. [Internet]. 2015 [citado 15 Ago 2018];11(1):38-45. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3242/324242282007.pdf>
8. Hermida-Rojas M. Escala de riesgo para predecir el cáñcer bucal [Internet]. La Habana: Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana; 2007 [citado 15 Ago 2018]. Disponible en: <http://tesis.sld.cu/index.php?P=DownloadFile&Id=401>
9. Rodríguez-Soto A, Fernández-Collazo ME, Vila-Morales D, Vigo-Campbell M, Robaina-Consuegra PL. Mortalidad por cáñcer bucal en La Habana, 2001-2010. Rev Cubana Estomatol [Internet]. 2015 [citado 15 Ago 2018];52 (1 Supl 1):11-20. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/est/v52s1/est03115.pdf>
10. Ferbeyre-Binelfa L, Sánchez-Acuña G, Cruz-González P, Fernández-Mirabal A, Medina-Suárez M. Cáñcer de cabeza y cuello. Generalidades [Internet]. Cancún: Onco Center Cancún; 2013 [citado 15 Ago 2018]. Disponible en: <http://oncocentercancun.com/wp-content/uploads/2013/05/CANCER-DE-CABEZA-Y-CUELLO-GENERALIDADES.pdf>
11. Miguel-Cruz PA, Niño-Peña A, Batista-Marrero K, Miguel-Soca PE. Factores de riesgo de cáñcer bucal. Rev Cubana Estomatol [Internet]. 2016 [citado 15 Ago 2018];53(3):128-45. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/est/v53n3/est06316.pdf>
12. Qaisi M, Vorrasi J, Lubek J, Ord R. Multiple primary squamous cell carcinomas of the oral cavity. J Oral Maxillofac Surg [Internet]. 2014 [citado 15 Ago 2018];72(8):1511-6 Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0278239114003255.pdf?locale=es_ES&searchIndex=
13. Gallegos-Hernández JF, Ortiz-Maldonado AL, Rojas-Orellana S, Flores-Díaz R, Espinoza-Velazco A, Minauro-Muñoz GG. Factores pronóstico en cáñcer de boca. Acta Méd. [Internet]. 2010 [citado 15





Ago 2018];8(2):88-94. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2010/am102d.pdf>

14. Prieto-Muñoz I. Cáncer y Diabetes: influencia del estado proinflamatorio diabético en las características del cáncer de colon [Internet]. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid; 2017 [citado 12 Oct 2019]. Disponible en:

https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/680137/prieto_munnoz_isabel.pdf?sequence=1

15. Burillo-Maldonado J, Benito-de Las Heras MR. Diabetes y Cáncer [Internet]. Madrid: Universidad Complutense; 2016 [citado 12 Oct 2019]. Disponible en:

<http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/JESUS%20BURILLO%20MALDONADO.pdf>

16. Duarte MJ, Romero FS, Espinosa LRF, Sánchez RG. Diabetes y cáncer ¿Es la real asociación? Med Int Méx [Internet]. 2016 [citado 12 Oct 2019];32(3):318-29. Disponible en:

<https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2016/mim163g.pdf>

17. Stocks T, Van Hemelrijck M, Manjer J, Bjørge T, Ulmer H, Hallmans G, et al. Blood pressure and risk of cancer incidence and mortality in the Metabolic Syndrome and Cancer Project. Hypertension [Internet]. Abr 2012 [citado 22 Ene 2015];59(4):802-10. Disponible en:

<https://pdfs.semanticscholar.org/b714/da6366da10ec67cee58549d8cb11358859b6.pdf>

18. Hernández-García O, Castillo-Romero E, Rodríguez-Gómez I, Albert-Rodríguez JA, Fernández-Barrera R. Factores de riesgo del cáncer laríngeo. Rev Ciencias Médicas [Internet]. Dic 2014 [citado 12 Ago 2018];18(6):983-96. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rpr/v18n6/rpr06614.pdf>

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de los autores

Yonier Torres-Morales: concepción y diseño del trabajo, recolección y obtención de resultados, análisis e interpretación de datos, redacción y revisión crítica del manuscrito, aprobación de su versión final, y aporte de pacientes o material de estudio.

Odalys Rodríguez-Martín: concepción y diseño del trabajo, análisis e interpretación de datos, redacción y revisión crítica del manuscrito, aprobación de su versión final, asesoría estadística.





Niorgy Rodríguez-Rodríguez: concepción y diseño del trabajo, análisis e interpretación de datos, redacción y revisión crítica del manuscrito, aprobación de su versión final.

Katia Bárbara Viera-Morales: recolección y obtención de resultados, redacción del manuscrito, búsqueda bibliográfica y organización de las referencias bibliográficas.

Manuel de Jesús Díaz-Hernández: concepción y diseño del trabajo, análisis e interpretación de datos, aprobación de su versión final.

Yan Alberto Marichal-Martínez: recolección y obtención de resultados, otras contribuciones búsqueda bibliográfica y organización de las referencias bibliográficas.

Financiación

Hospital General Provincial Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola”.

