



**Universidad
Europea** VALENCIA

Grado en ODONTOLOGÍA

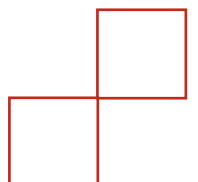
Trabajo Fin de Grado

Curso 2022-23

Riesgo de desarrollo del cáncer oral de células escamosas en los pacientes fumadores de cigarrillos combustibles Vs. cigarrillos electrónicos. Revisión Sistemática

Presentado por: Bouchra El Helou

Tutor: Inés Roger Laparra



AGRADECIMIENTOS

A mi tutora, la profesora Inés Roger Laparra por el tiempo que me ha dedicado para orientarme durante la realización de este trabajo y por todos sus consejos beneficiosos.

A la profesora Dra. Amparo Aloy Propser por haber contestado con gran amabilidad a todas mis dudas y por sus enseñanzas que nos ha transmitido con paciencia y dedicación.

A mi profesor de clínica el Dr. Luis Pérez Beltrán por acompañarme desde mi primer hasta mi último día de prácticas, por su amabilidad y apoyo.

A mi madre, mi mayor bendición y mi gran orgullo, por cuidarme y valorarme, por su amor infinito y su apoyo sin límites, por todo lo que me dio y por lo que aún me da con todo su corazón.

A mi padre, mi superhéroe sin capa y mi rey sin corona, por enseñarme a mirar al frente y adelantar en mi vida sin temor.

A mis abuelos y mi hermano, por traer cariño y amor a mi vida, por todos los recuerdos que guardaré para siempre en mi corazón.

A María y Reina, mis amigas verdaderas, sinceras y divertidas, por estar siempre a mi lado cuando más lo necesito, por alegrarme todos los momentos de mi día.

¡¡A todos ellos muchas gracias!!

TABLA DE CONTENIDO

1.	RESUMEN	1
2.	ABSTRACT	3
3.	PALABRAS CLAVE	5
4.	INTRODUCCIÓN	7
4.1.	Definición	7
4.2.	Epidemiología	7
4.3.	Presentación clínica.....	8
4.4.	Etiología.....	9
4.4.1.	Consumo de tabaco y alcohol	9
4.4.2.	Papiloma virus Humano (HPV)	10
4.4.3.	Periodontitis	10
4.4.4.	Otros factores etiológicos.....	11
4.5.	Aberraciones genéticas y fisiopatogénesis	11
4.6.	Diagnóstico	12
4.7.	Pronóstico.....	13
4.8.	Tratamiento.....	15
4.9.	Tabaco.....	16
4.9.1.	Tipos de Tabaco.....	16
4.9.2.	Composición del Tabaco.....	16
4.9.3.	Relación entre el tabaco y el carcinoma oral de células escamosas (COCE)	18
5.	JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....	21
5.1.	Justificación	21
5.2.	Hipótesis	22
6.	OBJETIVOS	25
6.1.	Objetivo general.....	25

6.2. Objetivos específicos	25
7. MATERIALES Y METODOS	27
7.1. Identificación de la pregunta PICO	27
7.2. Criterios de elegibilidad.....	28
7.3. Fuentes de información y estrategia de la búsqueda de datos.....	28
7.4. Proceso de selección de los estudios	30
7.5. Extracción de datos	30
7.6. Valoración de calidad.....	31
7.7. Síntesis de datos	32
8. RESULTADOS	34
8.1. Selección de estudios. Flow chart	34
8.2. Análisis de las características de los estudios revisados.....	36
8.3. Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo	38
8.4. Síntesis de resultados.....	41
8.4.1. Prevalencia del hábito de fumar en pacientes con diagnóstico de COCE.....	41
8.4.2. Prevalencia de lesiones precancerosas en fumadores de cigarrillos combustibles y fumadores de cigarrillos electrónicos.	42
8.4.3. Localización del COCE en fumadores de cigarrillos combustibles y fumadores de cigarrillos electrónicos.	43
8.4.4. Grado de diferenciación y el estado del COCE en fumadores de cigarrillos combustibles.	45
9. DISCUSIÓN	48
9.1. Prevalencia del hábito de fumar en pacientes con diagnóstico de COCE	48
9.2. Prevalencia de lesiones precancerosas en fumadores de cigarrillos combustibles y fumadores de cigarrillos electrónicos.	51
9.3. Localización del COCE en fumadores de cigarrillos combustibles y fumadores de cigarrillos electrónicos.....	52

9.4. Grado de diferenciación y el estado del COCE en fumadores de cigarrillos combustibles.....	53
9.5. Limitaciones y futuras líneas de investigación	54
10. CONCLUSIÓN	56
11. BIBLIOGRAFÍA	58
12. ANEXOS	74

1. RESUMEN

Introducción: La presencia de niveles más bajos de sustancias tóxicas en los cigarrillos electrónicos, junto con un menor potencial cancerígeno, sugiere un menor riesgo de carcinoma oral de células escamosas (COCE) respecto a los cigarrillos combustibles. El objetivo fue comparar el riesgo de desarrollo del COCE en fumadores de cigarrillos combustibles y electrónicos, analizando la prevalencia del hábito de fumar en pacientes con COCE, la presencia de lesiones precancerosas, y la ubicación, grado de diferenciación y estado del COCE.

Material y método: Se realizó una búsqueda en las bases de datos Pubmed, Scopus y Web of Science sobre el riesgo de COCE en ambos tipos de cigarrillos hasta diciembre de 2022.

Resultados: De 400 artículos potencialmente elegibles, 15 cumplieron con los criterios de inclusión: 13 estudios sobre cigarrillos combustibles y 2 sobre cigarrillos electrónicos. En el grupo de cigarrillos combustibles, la media de la prevalencia del hábito de fumar en pacientes con COCE fue de 56,38% con una prevalencia de lesiones precancerosas de 2,50%, frecuentemente ubicados en el suelo de la boca (48%) y la lengua (33,10%), de tamaño y grado invasión T1-T2 (55,30%), sin adenopatía N0 (55,10%) con baja prevalencia de metástasis (0,14%) y principalmente en estados iniciales I-II (43,28%). Para el grupo de cigarrillos electrónicos, la media de la prevalencia del hábito de fumar en pacientes con COCE fue de 4,26% con una prevalencia de lesiones precancerosas de 2,20%, ubicados en la lengua (50%) y el labio inferior (50%).

Conclusión: A pesar de ciertas limitaciones, los cigarrillos electrónicos presentan menor riesgo de desarrollar COCE en comparación con los cigarrillos tradicionales. Ambos cigarrillos muestran una prevalencia similar de lesiones precancerosas, con la lengua como ubicación común y frecuente. En fumadores de cigarrillos combustibles, se observa predominantemente un mayor número de casos en estados iniciales de enfermedades relacionadas con el tabaco.

2. ABSTRACT

Introduction: The presence of toxic substances combined with reduced carcinogenic potential suggest that prolonged use of electronic cigarettes is associated with a lower risk of developing oral squamous cell carcinoma (OSCC) comparing to combustible cigarettes. The aim was to compare the risk of developing OSCC in both groups of smokers by specifically studying the prevalence of combustible or electronic cigarette smoking in patients diagnosed with OSCC, the prevalence of precancerous lesions in both groups of smokers, and the characteristics of OSCC in terms of location, degree of differentiation, and stage.

Methods: An electronic research was performed in Pubmed, Scopus and Web of Science databases on the risk of OSCC in smokers of combustible or electronic cigarettes until December 2022.

Results: Of 400 potentially eligible articles, 15 met the inclusion criteria: 13 studies on combustible cigarettes and 2 on electronic cigarettes. In the combustible cigarette group, the mean smoking prevalence in patients with OSCC was 56.38% with a prevalence of precancerous lesions of 2.50%, frequently located on the floor of the mouth (48%) and tongue (33.10%), of size and invasion grade T1-T2 (55.30%), without adenopathy N0 (55.10%) with low prevalence of metastases (0.14%) and mainly in early stages I-II (43.28%). For the electronic cigarette group, the mean prevalence of smoking in patients with OSCC was 4.26% with a prevalence of precancerous lesions of 2.20%, located on the tongue (50%) and lower lip (50%).

Conclusion: Despite certain limitations, electronic cigarettes present a lower risk of developing OSCC compared to conventional cigarettes. Both cigarettes show a similar prevalence of precancerous lesions, with the tongue as a common and frequent location. In smokers of combustible cigarettes, a higher number of cases are predominantly observed in early stages of tobacco-related disease.

3. PALABRAS CLAVE

- I. Carcinoma oral de células escamosas
- II. Lesiones precancerosas
- III. Cigarrillo electrónico
- IV. Cigarrillo combustible
- V. Fumadores
- VI. Prevalencia

4. INTRODUCCIÓN

4.1. Definición

El término cáncer de la cavidad oral (CCO) engloba los tumores malignos de la mucosa oral, orofaríngea y de la lengua (1,2). Incluye subsitios como mucosa bucal, piso de la boca, zona anterior de la lengua, crestas alveolares, trígono retromolar, paladar duro y parte interna de los labios. Más del 90% de casos de CCO surgen en los tejidos escamosos, por lo cual, ampliamente se denominan como carcinoma oral de células escamosas (COCE) (3–5).

4.2. Epidemiología

El CCO representa la octava causa principal de muerte relacionada con el cáncer en el mundo, con 12,7 millones de nuevos casos y 7,6 millones de muertes anualmente. Datos epidemiológicos recientes revelan que hay 73.000 nuevos casos de cáncer oral cada año en Europa, con una tasa anual de mortalidad de 28.200 (38,6%) (6).

Además, el CCO consiste la neoplasia maligna más común en el sudeste asiático como en India, Sri Lanka, Pakistán, Bangladesh y Taiwán y las regiones del Pacífico como en Papúa Nueva Guinea y Melanesia debido al hábito de mascar nuez de betel (3).

El CCO habitualmente afecta a pacientes en la quinta y sextas décadas de la vida, con predicción estándar en hombres, raza negra y poblaciones hispanas. El CCO puede afectar a cualquier parte de la cavidad oral, pero su localización más frecuente suele ser la lengua, el piso de la boca y la encía. Aunque el riesgo de desarrollar el cáncer incrementa con la edad, algunos países han informado una ligera elevación en la incidencia de CCO en pacientes jóvenes menores de 45 años. Este subgrupo de pacientes jóvenes parece ser diferente con respecto a localización del tumor, factores etiológicos, sexo y distribución en comparación con los grupos de mayor edad (7–10). Por otra parte, debido al aumento en la esperanza de vida, la proporción de

pacientes en una edad avanzada con COCE, particularmente los mayores de 75 años, también ha aumentado (11,12).

Finalmente, cabe destacar que los hombres son más susceptibles al COCE en comparación a las mujeres en todo el mundo (5). Dichas diferencias de género podrían deberse a una mayor propensión de los hombres al alcoholismo y otros hábitos de riesgo que provocan el cáncer. Sin embargo, existe una disminución en la proporción de hombres y mujeres diagnosticados con cáncer en la última década más o menos en la mayoría de los países europeos y asiáticos que ahora es de aproximadamente 1,5:1 para el COCE, lo cual puede ser explicado por el amplio consumo de tabaco (5,13).

4.3. Presentación clínica

Las manifestaciones clínicas del COCE son variables. Puede cambiar desde una mancha blanca homogénea o no homogénea, una mancha roja, un bulto o un área ulcerada con márgenes elevados e indurados. Los síntomas de lesiones avanzadas pueden incluir dolor e incomodidad y reducción en la movilidad de la lengua. No obstante, los cánceres pequeños pueden ser asintomáticos. Estos en última instancia, pueden producir unas manifestaciones tardías en la clínica y los pacientes solo son diagnosticados en una etapa avanzada, dando lugar a un peor pronóstico (7).

Cabe señalar que el COCE puede ser la forma avanzada de lesiones precancerosas que crecen en forma de lesiones benignas o malignas. Las lesiones precancerosas pueden ser en forma de leucoplasia (lesiones blancas), eritroplasia (lesiones rojas), eritroleucoplasia (combinación de lesiones blancas y rojas), fibrosis de la submucosa oral (depósito de colágeno en el tejido conjuntivo fibromuscular) o liquen plano oral. Todas estas lesiones potencialmente se transforman en un tumor primario en la cavidad oral. El conocimiento biológico de dichas lesiones es ampliamente fundamental para el diagnóstico y tratamiento global de la enfermedad (2,14–17).

4.4. Etiología

El COCE presenta una etiología multifactorial (9). Se han reportado un conjunto de elementos como posibles factores de riesgo para empezar el proceso de carcinogénesis en la cavidad bucal (14).

4.4.1. Consumo de tabaco y alcohol

El tabaco por sí solo es bien reconocido como la principal causa de distintos tipos de cáncer, incluidos los de la cavidad bucal. En términos generales, el 43% de todos los cánceres se presume que son provocados por el tabaco y su efecto cancerígeno está bien consolidado (14). De hecho, una persona tiene de tres a cinco veces más probabilidades de desarrollar CCO si consume tabaco (7). Sin embargo, no todas las formas de tabaco son iguales, el tabaco combustible contiene más de 60 carcinógenos conocidos, mientras que el tabaco sin humo contiene unos 16. La concentración y la potencia de estos carcinógenos difieren según el tipo de producto del tabaco, su método de consumo y la duración de uso. Múltiples estudios ponen en evidencia la carcinogenicidad de muchos de estos carcinógenos detectados; tales y como las nitrosaminas típicas del tabaco, los hidrocarburos aromáticos policíclicos y aminas aromáticas (18).

Según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), el alcohol está clasificado como carcinógeno del grupo 1 (3). A pesar que existe mucho debate y disparidad sobre los efectos cancerígenos del alcohol, se observa una tendencia global de los consumidores de alcohol a ser más propensos a desarrollar COCE en comparación a los no consumidores. EL riesgo de desencadenar malignidad en la cavidad oral debido al alcohol se incrementa cuando se consume conjuntamente con el tabaco, ya que ambos actúan de forma sinérgica, lo cual aumenta el riesgo de desarrollar CCO 35 veces. Las bebidas alcohólicas no sólo se componen de etanol, glucosa y agua, sino que también comprenden una cantidad substancial de N-nitrosodietilamina e hidrocarburos aromáticos policíclicos. Se ha demostrado que el consumo excesivo de alcohol está sumamente relacionado con el aumento de la permeabilidad de la mucosa a las toxinas y la consiguiente reducción del espesor epitelial. El acetaldehído, el primero metabolito del

etanol, es una sustancia mutágena y cancerígena bien establecida, ya que reacciona con el ADN dando lugar a aductos de ADN que causan mutaciones o inhiben la síntesis de ADN y así inducen el cáncer (3,14,15,19).

Además, el etanol también actúa como solvente para muchos carcinógenos, lo que aumenta la penetración de varias entidades químicas desde productos de tabaco, dietas, etc., hacia las células orales (3,15).

Los efectos adversos del tabaco y el alcohol en el COCE se observan en países desarrollados de Europa y Estados Unidos de América (14). Los países en desarrollo, por otro lado, tienen un mayor consumo de varias formas de tabaco sin humo, como betel quid, nuez de areca y bidi. Estas tendencias de usar varias formas de tabaco sin humo se observan principalmente en países asiáticos, incluidos India, Pakistán, China y Taiwán (14,20).

4.4.2. Papiloma virus Humano (VPH)

El papel del papiloma virus humano (VPH) en el desarrollo del COCE está bastante investigado, pero aún se sigue debatiendo (21). Del 2 al 8 % de los casos de COCE son desencadenados por una infección por VPH. Los subtipos VPH16/18 expresan unas oncoproteínas E6 y E7 que inactivan genes supresores de tumores esenciales tales y como p53 y pRb, lo que lleva a una división agresiva de las células para formar cáncer del epitelio escamoso y generar lesiones (3).

4.4.3. Periodontitis

Datos recientes mostraron que la periodontitis combinada con una mala higiene oral puede ser un agente causal del COCE. La evidencia actualmente disponible indica que, en la enfermedad periodontal, la inflamación sistémica sostenida aumenta en el plasma los niveles de proteínas de fase aguda y de citocinas proinflamatorias lo que causa daño oxidativo en el ADN de la célula, dando lugar al desarrollo de una lesión maligna (22).

Es importante resaltar que el tabaco y el alcohol han sido tanto carcinógenos conocidos en COCE, como factores causales principales de la enfermedad periodontal, que a su vez puede ocasionar COCE (23).

4.4.4. Otros factores etiológicos

Aparte de los factores de riesgo previamente mencionados, se han considerado otros determinantes para incrementar el riesgo de desarrollo de COCE, como deficiencias de micronutrientes, dieta baja en antioxidantes, traumatismo crónico local, mala higiene bucal, exposición a radiaciones ultravioleta, inmunosupresión y lesiones orales precancerosas (18,21,23).

Los factores ambientales también se han demostrado como potenciales causas de COCE. Uno de esos factores es llevar aparatos dentales metálicos: coronas, implantes o dentaduras en los más mayores. La patogenia del aparato metálico asociada a COCE no está clara, pero el daño del ADN por iones metálicos citotóxicos, y la irritación crónica de la mucosa adyacente por el aparato han sido confirmados (11,24)

Adicionalmente, la irritación crónica de la mucosa oral por factores mecánicos y funcionales desempeña un papel notable en la etiología del COCE. Los factores mecánicos son relacionados con dientes afilados, rotos o mal colocados y la prótesis y generan irritación mecánica constante causando daño en el ADN, que evolucionará en diversos grados de displasia y eventualmente puede llevar a una malignidad (25).

Al mismo tiempo, el COCE puede surgir a una edad precoz debido a la historia familiar de ciertos trastornos genéticos, como xeroderma pigmentosum, anemia de Fanconi, disqueratosis congénita (3).

Finalmente, cabe mencionar que algunos estudios subrayan que las poblaciones con bajo nivel socioeconómico presentan mayor riesgo de desarrollar cáncer oral respecto a poblaciones con nivel socioeconómico alto (26).

4.5. Aberraciones genéticas y fisiopatogénesis

Los polimorfismos genéticos constituyen el objeto de un estudio considerable en la carcinogénesis oral. Múltiples áreas del genoma se encuentran perdidos en COCE. Dichas aberraciones cromosómicas repercuten

sistemáticamente en la expresión y función de ciertos genes reguladores de tumores imprescindibles, como p16, APC y p53 (14,17).

Asimismo, polimorfismos genéticos en el glutatión S-transferasa M1 (GSTM1), miembro de la familia 1 del citocromo P450 y el aldehído deshidrogenasa (ALDH1B y ALDH2) están significativamente vinculados con el riesgo de COCE (14).

Las modificaciones epigenéticas como la metilación del ADN y la acetilación o metilación de las histonas también juegan un papel clave en el silenciamiento de genes supresores de tumores en COCE (2,11,14).

4.6. Diagnóstico

La gran parte de las neoplasias malignas orales se diagnostican en la etapa tardía, lo que conlleva a una alta tasa de mortalidad para los pacientes con cáncer oral. Por consiguiente, el diagnóstico precoz no solo permite evitar complicaciones de la enfermedad sino también asegurar un estilo de vida salubre al paciente (3).

La clave para el diagnóstico de COCE consiste en el examen visual y la palpación de lesiones sospechosas que permiten conjuntamente la detección del COCE. Sin embargo, a pesar de que el cribado visual contribuye a un diagnóstico más temprano, pero puede llevar a una interpretación errónea (3). Para confirmar el diagnóstico del COCE, un examen visual debe ser seguido por un examen histopatológico de la biopsia del tumor. La biopsia puede obtenerse mediante resección quirúrgica o citología por aspiración con aguja fina (15) y examinarse histopatológicamente por medio de una tinción con hematoxilina y eosina para identificar los cambios morfológicos en el tejido, y así diagnosticar el tumor (3). Una vez establecido el diagnóstico, el paciente debe examinarse minuciosamente, con pruebas de imágenes complementarias, para averiguar la extensión local y distante de la lesión, capturar los cambios y proporcionar información sobre la lesión en cuanto a su tamaño, forma y entorno (7). De otro lado, la biopsia líquida que recoge la saliva constituye una fuente de biomarcadores de diagnóstico. De hecho, múltiples

estudios observaron un aumento en la expresión de siete transcriptomas y tres proteínas como potenciales marcadores para COCE como como IL-1, IL-1 β , IL-6, IL-8, glicoproteína M2BP, TNF(3). Asimismo, reportaron una elevación en los niveles de IL-8 e IL1 β en la saliva alcanzando niveles óptimos de sensibilidad y especificidad para diagnosticar COCE (27,28).

4.7. Pronóstico

Los indicadores pronósticos más estudiados son el tamaño, el grosor y la profundidad de la invasión del tumor primario (7,21). La supervivencia declina cuanto más cercano está el origen del tumor de las zonas internas de la boca y con la afectación gradual de los ganglios linfáticos regionales (21).

Otro predictor significativo de supervivencia de los pacientes afectados por COCE es el estado ganglionar (7,21). Desafortunadamente, más del 60% de los casos de COCE pasan desapercibidos en fases iniciales y se diagnostican en etapas tardías, lo que resulta en una tasa de supervivencia a los 5 años inferior a 50-60% (15,21). Como en muchos carcinomas, el primer paso para la diseminación del COCE a otros tejidos distantes, conocido como metástasis, es la colonización de los ganglios linfáticos regionales (21).

De allí, surge la importancia de un sistema de estadificación que determina el pronóstico y la supervivencia del paciente basándose en detalles de las características anatómicas locales, el grado de extensión del tumor, así como sobre la metástasis a distancia. En cambio, el uso de otros marcadores es imprescindible, ya que ayuda a plantear el tratamiento y medir la supervivencia del paciente que generalmente se reduce debido a la recurrencia local o metástasis rápida en los ganglios linfáticos (29).

El sistema TNM en la descripción de la extensión anatómica de la lesión maligna se basa en la examinación de tres componentes:

- T: la extensión del tumor primario,
- N: la ausencia o presencia de extensión en los ganglios linfáticos,
- M: la ausencia o presencia de metástasis a distancia.

La adición de números a dichos tres componentes proporciona información sobre la extensión de la enfermedad maligna (T0, T1, T2, T3, T4 N0, N1, N2, N3 M0, M1) (30). La información relacionada con la clasificación clínica TNM de los tumores malignos y con su estadificación se presentan en las tablas 1 y 2 respectivamente.

Tabla 1: Clasificación clínica TNM de los tumores malignos (3,30)

Clasificación Clínica TNM	<p>T – Tamaño y grado de invasión en profundidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Tis: carcinoma in situ -T1: tumor \leq 2 cm con DOI \leq 5 mm. -T2: tumor \leq 2 cm con DOI $>$ 5 mm o tumor 2-4 cm con DOI \leq10 mm. -T3: tumor 2-4 cm con DOI $>$ 10 mm o tumor $>$4 cm con DOI \leq10 mm. -T4: enfermedad local moderadamente avanzada o muy avanzada. -T4a: enfermedad local moderadamente avanzada: tumor $>$ 4 cm con DOI $>$ 10 mm o el tumor invade solo la estructura adyacente (a través del hueso cortical de la mandíbula o del maxilar o del seno maxilar o piel de la cara). -T4b: enfermedad local muy avanzada: tumor invade el espacio masticador, las placas pterigoideas o la base del cráneo y/o encierra la arteria carótida interna.
	<p>N – Adenopatía:</p> <ul style="list-style-type: none"> -N0: sin metástasis en ganglios linfáticos regionales. - N1: metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, $<$ 3 cm y RC (-). -N2a: metástasis en 1 ganglio ipsilateral $>$ 3 cm, pero $<$ 6 cm y RC (-) o metástasis en un 1 ganglio ipsilateral $<$ 3cm con RC (+). -N2b: metástasis en varios ganglios ipsilaterales, todos $<$6 cm y RC (-). -N2c: metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, todos $<$ 6 cm y RC (-). -N3a: metástasis en un ganglio linfático $>$ 6 cm y RC (-). -N3b: metástasis en cualquier ganglio(s) y RC (+).
	<p>M – Metástasis a distancia:</p> <ul style="list-style-type: none"> -M0: sin metástasis a distancia. -M1: metástasis a distancia.

DOI: Grado de Invasión en profundidad, RC: Rotura Capsular.

Tabla 2: Estadificación de los tumores malignos (3).

Estadificación del cáncer bucal	Estadio 0	Tis N0 M0
	Estadio I	T1 N0 M0
	Estadio II	T2 N0 M0
	Estadio III	T1, T2, T3 N1 M0 o T3 N0 M0
	Estadio IVA	T1, T2, T3, T4a N2 M0 o T4a N0, N1 M0
	Estadio IVB	T1, T2, T3, T4a, T4b N3 M0 o T4b cualquier N M0
	Estadio IVC	Cualquier T cualquier N M1

El pronóstico de los pacientes con CCO depende del estadio de la enfermedad a la hora del diagnóstico. La tasa de supervivencia a cinco años de pacientes en estadios I y II resulta del 80%, con una dramática caída al 20% para pacientes en estadios III y IV. Las recidivas loco-regionales repercutan sobre la tasa de supervivencia, disminuyéndola al 5,10% a los tres años desde su aparición. Adicionalmente, los pacientes con COCE muestran una mayor tendencia de presentar más tumores primarios tanto de la cabeza y cuello como de los pulmones (6).

4.8. Tratamiento

Los regímenes de tratamiento vigentes para COCE consisten en una cirugía de resección, seguida de radiación adyuvante, quimioterapia o quimiorradioterapia, según la etapa de la enfermedad (5,17). Además, Cetuximab (anticuerpo monoclonal anti-EGFR), representa la única terapia dirigida aprobada para COCE (2). No obstante, la tasa de reacción a cetuximab es escasa y la mayoría de los pacientes presentan resistencia o recaída incluso después de una respuesta inicial (11).

Con vistas al éxito limitado del tratamiento dirigido y la quimioterapia citotóxica, la estrategia clínica actual se focaliza en la inmunoterapia con anticuerpos dirigidos a los receptores inhibidores de células T que actúan como puntos de control inmunitarios, como la muerte programada 1 (PD-1). Sin embargo, pese a los últimos avances terapéuticos y múltiples ensayos clínicos en proceso, la supervivencia global del COCE persiste alrededor del 50% (11).

4.9. Tabaco

El tabaco es una planta que se cultiva por sus hojas, que se secan y se fermentan antes de ser puestos en productos de tabaco y que contiene una sustancia química adictiva llamada nicotina. El tabaco puede fumarse, masticarse o inhalarse (31).

4.9.1. Tipos de Tabaco

Existe una amplia variedad de productos de tabaco tales y como:

-Tabaco combustible: se consume al quemar hojas secas o curadas de la planta del tabaco e inhalar el humo e incluye varios subtipos tales y como cigarrillos, puros, puritos, bidis, chuttas y kretek(31).

-Tabaco sin humo: se consume por vía oral o nasal, sin combustión y existe en forma de rapé (khaini, snus, shammaah, nass o naswa) y tabaco de mascar (pan masala o betel quid, hojas sueltas, toombak, gutkha, etc.) (32,33).

-Productos de tabaco calentados: dispositivo de suministro de nicotina que calienta el tabaco a una temperatura más baja en comparación a los cigarrillos convencionales con el fin de reproducir la sensación y los aspectos conductuales del tabaquismo, pero reduciendo la ingesta de productos cancerígenos que se encuentran en los cigarrillos combustibles (32,34).

-Cigarrillos electrónicos: dispositivos con baterías diseñados para vaporizar una solución líquida de propilenglicol y/o glicerina vegetal en la que se pueden disolver nicotina u otros aromas y que ayudan a los fumadores a dejar de fumar o reducir su consumo de cigarrillos (35,36).

4.9.2. Composición del Tabaco

La nicotina, una amina secundaria, es el principal alcaloide que se encuentra en el tabaco. Los alcaloides menores del tabaco son aminas terciarias como la nornicotina, la anatabina y la anabasina que supuestamente surgen de la acción u oxidación bacteriana durante el procesamiento del tabaco. La nicotina es una sustancia tóxica y potente que se absorbe fácilmente a través de la piel y las membranas mucosas en su forma base (37).

El humo del tabaco representa una mezcla compleja de varios agentes mutagénicos y cancerígenos incluyendo hidrocarburos policíclicos, N-nitrosaminas específicas del tabaco (TSNA), aminas aromáticas, óxido de etileno y 1,3-butadieno. Algunos compuestos cancerígenos, como los TSNA, se forman a partir de la nicotina durante el procesamiento de tabaco, pero la mayoría de estos son generados por pirosíntesis de hoja de tabaco (38).

Asimismo, la composición del tabaco sin humo incluye alrededor de 28 carcinógenos conocidos, entre los que se destacan la arecolina, los derivados de alcaloides no volátiles, las nitrosaminas, los aldehídos volátiles, los flavonoides y los taninos (39).

Por otra parte, los productos de tabaco calentados generan durante el proceso de calentamiento unos niveles de sustancias tóxicas, y compuestos químicos aproximadamente 90-95 % más bajos que el humo del cigarrillo convencional. Sin embargo, los compuestos tóxicos no se eliminaron por completo del aerosol de tabaco calentado. De hecho, estos dispositivos emiten niveles significativamente más bajos de carbonilos y partículas submicrónicas que los cigarrillos comerciales, pero niveles más altos que los cigarrillos electrónicos. Se observaron niveles significativamente más bajos de aldehídos (aprox. 80–95 %) y compuestos orgánicos volátiles (aprox. 97–99 %) en los productos de tabaco calentados, en comparación con el humo del cigarrillo (34).

Los cigarrillos electrónicos constan de una batería, un elemento calefactor llamado bobina o atomizador y una solución líquida que contiene solventes como propilenglicol y/o glicerina vegetal, edulcorantes, aromatizantes y nicotina (40). Aunque los cigarrillos electrónicos se desarrollaron como una alternativa más segura a los productos de tabaco combustibles, los aerosoles emitidos contienen sustancias tóxicas y cancerígenas, pero normalmente en niveles inferiores a los que se encuentran en los cigarrillos convencionales (41).

4.9.3. Relación entre el tabaco y el carcinoma oral de células escamosas (COCE)

El consumo de tabaco, en todas sus formas, afecta la superficie de la mucosa oral, los dientes y las encías. El calor y/o la irritación física de los dispositivos para fumar provocan daño en los tejidos, pero la patología más importante proviene de las interacciones químicas y moleculares con los componentes tóxicos del tabaco como las nitrosaminas específicas del tabaco, el benzopireno, y la nicotina que se absorben por la mucosa oral y entran en la circulación sistémica aumentando la inflamación e induciendo afecciones orales potencialmente malignas o incluso malignas (7). La inflamación libera mediadores químicos tales como citoquinas, prostaglandinas y factor de necrosis tumoral. El estrés oxidativo inducido por la inflamación y por el propio humo de tabaco puede originar daño en el ADN, lo cual impide su reparación y altera la expresión de los factores de transcripción, bloquea la apoptosis, y estimula la angiogénesis, derivando así a una carcinogénesis (25,38,42).

Por lo cual, fumar constituye un factor de riesgo principal para las enfermedades precancerosas y cancerosas de la cavidad bucal. Casi el 50% de las muertes por CCO se atribuyen al tabaquismo en las poblaciones que residen tanto en los países más desarrollados como en los países menos desarrollados. Además, la exposición al humo de tabaco, ya sea de forma activa o pasiva induce una mejora en los niveles de estrés oxidativo tanto localizado dentro de cavidad bucal, como sistémico (42).

La forma en que se consume el tabaco influye en los tejidos que se ven más afectados (7). De hecho, el tabaco combustible constituye la forma más peligrosa, ya que contiene el mayor número de cancerígenos, seguido por el tabaco sin humo sobretodo que el producto a menudo permanece en contacto con los tejidos orales durante un período prolongado (7,18). Luego, los productos de tabaco calentados contienen considerablemente menos cancerígenos seguidos por los cigarrillos electrónicos que contienen niveles aún más bajos o incluso muy reducidos de carcinógenos (32,34).

Los principales carcinógenos presentes en el humo de tabaco se encuentran en niveles mucho más bajos en el vapor del cigarrillo electrónico. Otros componentes químicos de los aerosoles de cigarrillos electrónicos, como los aldehídos reactivos pueden reaccionar con el ADN y por lo consiguiente ser cancerígenos. Sin embargo, la menor exposición a estos químicos, combinada con su potencial cancerígeno considerablemente reducido sugieren que el riesgo de desarrollo de cáncer por el uso prolongado de cigarrillos electrónicos es probablemente bajo (32).

5. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

5.1. Justificación

El tabaco juega un papel muy importante en la carcinogénesis de la cavidad oral (6,7,43). El humo de cigarrillo ha sido identificado como la principal causa de aparición de este tipo de tumores. Los fumadores tienen un 3,43% más de riesgo del CCO, que es estrictamente dependiente de la dosis, en comparación con los no fumadores (6).

Se ha comprobado que el consumo de tabaco está directamente relacionado con el desarrollo del COCE. Basado en recientes investigaciones, el tabaco puede generar alteración epigenética de células epiteliales orales, inhibir múltiples funciones de la inmunidad sistémica del huésped, y a través de sus metabolitos tóxicos, causar estrés oxidativo en los tejidos lo cual produce COCE (38,42,43).

En consecuencia, se necesitan enfoques más efectivos para reducir la carga del tabaquismo (36). El Convenio Marco para el Control del Tabaco (CMCT) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) advierte que la clave para reducir la carga sanitaria del tabaco es fomentar la abstinencia entre los fumadores (44). De allí, surgen los cigarrillos electrónicos como un dispositivo recientemente desarrollado introducido en el mercado para ayudar a dejar la adicción al tabaco (6).

Los cambios recientes en el panorama de los productos de tabaco y la introducción de nuevos dispositivos de cigarrillos electrónicos han cambiado los tipos de productos de tabaco más usados. De hecho, desde 2014, los cigarrillos electrónicos representan el producto de tabaco más utilizado entre los estudiantes de secundaria y preparatoria de EE. UU. (45).

Múltiples estudios (36,38,40,41,45–47) plantearon la preocupación de que el vapor del cigarrillo electrónico tuviera un potencial cancerígeno considerable, lo cual captó la atención de la prensa médica. Desde entonces, se acepta que la evidencia muestra que el vapor del cigarrillo electrónico no es

inerte y puede dar lugar a efectos dañinos, pero los efectos del humo del cigarrillo combustible son notablemente más dañinos.

Existen diversas revisiones sistémicas que subrayan el efecto tóxico y cancerígeno del tabaco combustible y su relación directa con el incremento de la prevalencia del COCE (9,19,43,48). Además, algunas revisiones sistémicas incluyen otros factores etiológicos como el alcohol, e infecciones (9,19,48). Por otra parte, existen revisiones sistémicas que ponen en evidencia el efecto cancerígeno en la cavidad oral debido al uso, a largo plazo, de los cigarrillos electrónicos (49,50). Sin embargo, no existe ninguna revisión sistémica que compara las diferencias en el riesgo de desarrollo del COCE observadas en pacientes usuarios de cigarrillos electrónicos respecto a los fumadores de cigarrillos combustibles y las propiedades del mismo en cuanto a su localización, grado de diferenciación y estado.

Por lo anteriormente mencionado se creyó justificado realizar una revisión sistemática de la literatura que evaluará la toxicidad y cancerogénesis de cigarrillos electrónicos y combustibles, con el objeto de analizar el riesgo de desarrollo del COCE, su localización, su grado de diferenciación y su estado, así como la prevalencia de lesiones precancerosas en pacientes fumadores de cada tipo de dichos cigarrillos.

5.2. Hipótesis

La hipótesis de trabajo de nuestro estudio considera que los fumadores de cigarrillos electrónicos presentarán menor riesgo de desarrollo del COCE respecto a los fumadores de cigarrillos combustibles.

Más específicamente, la prevalencia de consumo de cigarrillos electrónicos será menor respecto a la de consumo de cigarrillos combustibles en pacientes con diagnóstico de COCE.

De otro lado, los fumadores de cigarrillos electrónicos presentarán menor riesgo de desarrollo de lesiones precancerosas respecto a los fumadores de cigarrillos combustibles. Sin embargo, la localización del

carcinoma será similar entre los fumadores de cigarrillos combustibles y los fumadores de cigarrillos electrónicos, pero el grado de diferenciación y el estado del COCE podrá alcanzar estados avanzados en los fumadores de cigarrillos combustibles.

6. OBJETIVOS

6.1. Objetivo general

- Evaluar y comparar el riesgo de desarrollo del COCE en los fumadores de cigarrillos combustibles y en los fumadores de cigarrillos electrónicos.

6.2. Objetivos específicos

- Evaluar y comparar la prevalencia del hábito de fumar cigarrillos combustibles o electrónicos en pacientes con diagnóstico de COCE.
- Evaluar y comparar la prevalencia de lesiones precancerosas en los fumadores de cigarrillos combustibles y en los fumadores de cigarrillos electrónicos.
- Evaluar y comparar la localización del COCE en los fumadores de cigarrillos combustibles y en los fumadores de cigarrillos electrónicos.
- Valorar el grado de diferenciación y el estado del COCE en los fumadores de cigarrillos combustibles.

7. MATERIALES Y METODOS

La presente revisión sistemática se realizó según la declaración de la guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analysis) (51).

7.1. Identificación de la pregunta PICO

Se emplearon los bases de datos Medline (United States National Library of Medicine), Web of science y Scopus para llevar a cabo una búsqueda de los artículos indexados sobre pacientes fumadores de cigarrillos combustibles vs fumadores de cigarrillos electrónicos y que presentan carcinoma oral de células escamosas, publicados desde enero de 2016 hasta diciembre de 2022 con el fin de contestar a la siguiente pregunta: ¿Los pacientes fumadores de cigarrillos electrónicos presentan menor riesgo de desarrollar el carcinoma oral de células escamosas que los fumadores de cigarrillos combustibles?

Esta pregunta de estudio se construyó conforme a la pregunta estructurada PICO, en este caso aplicando un formato de PICO (población, intervención/exposición, comparación y resultado). El formato de la pregunta se estableció de la siguiente manera:

- **P (Población):** Pacientes con COCE o lesiones precancerosas.
- **I (Intervención/Exposición):** Pacientes fumadores de cigarrillos electrónicos.
- **C (Comparación):** Pacientes fumadores de cigarrillos combustibles.
- **O (Resultados):**
 - **O1:** Prevalencia del hábito de fumar cigarrillos combustibles o electrónicos en pacientes con diagnóstico de COCE.
 - **O2:** Prevalencia de lesiones precancerosas en fumadores de cigarrillos combustibles o electrónicos.
 - **O3:** Localización del COCE.
 - **O4:** Grado de diferenciación y estado del COCE.

7.2. Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión fueron:

- **Tipo de Estudio:** ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohortes prospectivos y retrospectivos, series de casos, estudios transversales. Estudios sobre individuos humanos. Publicaciones en inglés, o español, desde 2016 hasta diciembre de 2022.
- **Tipo de paciente:** pacientes que presentan carcinoma oral de células escamosas o lesiones precancerosas.
- **Tipo de intervención:** pacientes fumadores de cigarrillos combustibles o fumadores de cigarrillos electrónicos.
- **Tipo de Variables de Resultados:** estudios que aportaran datos relacionados con la prevalencia del hábito de fumar cigarrillos combustibles o electrónicos en pacientes con COCE, la localización del COCE, su grado de diferenciación y su estado y la prevalencia de lesiones precancerosas.

Los criterios de exclusión fueron: revisiones sistemáticas y bibliográficas, a propósito de un caso, cartas o comentarios al editor, informes de expertos, estudios experimentales in vitro y en animales. Estudios publicados hace más de 6 años.

7.3. Fuentes de información y estrategia de la búsqueda de datos

Se llevó a cabo una búsqueda avanzada en las tres bases de datos anteriormente mencionadas (Pubmed, Scopus y Web of Science) usando las siguientes palabras claves: “oral squamous cell carcinoma”, “intraoral squamous cell carcinoma”, “mouth squamous cell carcinoma”, “buccal squamous cell carcinoma”, “oral precancerous lesions”, “prevalence”, “epidemiology”, “tobacco”, “smokers”, “electronic cigarette”, “e-cigarette”. Las palabras claves fueron combinadas con los operadores booleanos AND y OR, empleando también los términos “MeSH” para Pubmed con el fin de obtener los mejores y más centrados resultados de búsqueda.

La búsqueda en Pubmed fue la siguiente: (("oral squamous cell carcinoma"[All Fields] OR "intraoral squamous cell carcinoma"[All Fields] OR "mouth squamous cell carcinoma"[All Fields] OR "buccal squamous cell

carcinoma"[All Fields] OR "oral cavity squamous cell carcinoma"[All Fields] OR "oral precancerous lesions"[All Fields]) AND ("epidemiology"[MeSH Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "prevalence"[All Fields] OR "prevalence"[MeSH Terms] OR "prevalance"[All Fields] OR "prevalences"[All Fields] OR "prevalence s"[All Fields] OR "prevalent"[All Fields] OR "prevalently"[All Fields] OR "prevalents"[All Fields] OR ("epidemiologies"[All Fields] OR "epidemiology"[MeSH Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "epidemiology"[MeSH Terms] OR "epidemiology s"[All Fields])) AND ("tobacco"[MeSH Terms] OR "tobacco"[All Fields] OR "tobacco products"[MeSH Terms] OR ("tobacco"[All Fields] AND "products"[All Fields]) OR "tobacco products"[All Fields] OR "tobaccos"[All Fields] OR "tobacco s"[All Fields] OR ("smoker s"[All Fields] OR "smokers"[MeSH Terms] OR "smokers"[All Fields] OR "smoker"[All Fields]) OR ("electronic nicotine delivery systems"[MeSH Terms] OR ("electronic"[All Fields] AND "nicotine"[All Fields] AND "delivery"[All Fields] AND "systems"[All Fields]) OR "electronic nicotine delivery systems"[All Fields] OR "e cigarette"[All Fields]) OR "electronic cigarette"[All Fields])) Filters: Full text, from 2016 - 2022/12

La búsqueda en Scopus fue la siguiente: (TITLE-ABS-KEY ("Oral squamous cell carcinoma" OR "intraoral squamous cell carcinoma" OR "mouth squamous cell carcinoma" OR "buccal squamous cell carcinoma" OR "oral cavity squamous cell carcinoma" OR "oral precancerous lesions") AND TITLE-ABS-KEY (prevalence OR epidemiology) AND TITLE-ABS-KEY (tobacco OR smokers OR "e-cigarette" OR "electronic cigarette")) AND PUBYEAR > 2015 AND PUBYEAR < 2023.

La búsqueda en Web of science fue la siguiente: ((TS= ((" oral squamous cell carcinoma" OR "intraoral squamous cell carcinoma" OR "mouth squamous cell carcinoma" OR "buccal squamous cell carcinoma" OR "oral cavity squamous cell carcinoma" OR "oral precancerous lesions"))) AND TS=((prevalence OR epidemiology))) AND TS=((tobacco OR smokers OR "e-cigarette" OR "electronic cigarette")) and 2022 or 2021 or 2019 or 2020 or 2018 or 2017 or 2016 (Publication Years).

En un intento de identificar todo estudio elegible que la búsqueda inicial podría haber perdido, se realizó una revisión de las referencias facilitadas en la bibliografía de cada uno de los estudios.

De otro lado, se llevó a cabo una búsqueda cruzada de artículos posiblemente pertinentes para el análisis. Los estudios duplicados fueron eliminados de la revisión.

7.4. Proceso de selección de los estudios

Se llevó a cabo un proceso de selección en tres etapas. La selección de los estudios fue realizada por un revisor (BEH). La primera etapa consiste en un proceso de filtración por los títulos con el fin de eliminar publicaciones irrelevantes. La segunda etapa incluye el cribado en función de los resúmenes y la selección según el tipo de estudio, tipo de tabaco, número de pacientes y variables de resultado. La tercera etapa comprende la lectura del texto completo y el procedimiento de extracción de los datos empleando para ello un formulario de recogida de datos anteriormente establecido para reafirmar la elegibilidad de los estudios. Las controversias entre los revisores, en cualquiera de las etapas, se solucionaron mediante discusión, y si necesario se consultó un tercer revisor.

7.5. Extracción de datos

La siguiente información fue recopilada de los estudios y se dispuso en tablas según el tipo de tabaco (cigarrillos combustibles o cigarrillos electrónicos): autores con el año de publicación, tipo de estudio (estudio retrospectivo, prospectivo, series de casos), número de pacientes, edad de los pacientes, prevalencia del hábito de fumar cigarrillos combustibles o electrónicos en pacientes con COCE (en porcentaje), localización del COCE (suelo de la boca, tejido gingival, labios, lengua, paladar, región retromolar, y cresta alveolar), extensión anatómica del COCE (según la clasificación TNM), estado del COCE (I, II, III, IV) y la prevalencia de lesiones precancerosas (en porcentaje).

Variable general:

- **Riesgo de desarrollo del COCE:** hace referencia a la posibilidad de desarrollo del COCE en pacientes fumadores de cigarrillos combustibles o electrónicos y que se mide a través de las variables específicas.

Variabes específicas:

- **Prevalencia del hábito de fumar:** hace referencia al número total de pacientes que presentan el hábito de fumar cigarrillos combustibles o electrónicos en el grupo de pacientes con diagnóstico de COCE y se mide en porcentaje.
- **Prevalencia de lesiones precancerosas:** hace referencia al número total de pacientes que presentan lesiones precancerosas en el grupo de pacientes fumadores de tabaco combustible o fumadores de cigarrillos electrónicos y se mide en porcentaje.
- **Localización del COCE:** hace referencia a la ubicación del carcinoma en la cavidad oral. Incluye piso de la boca, tejido gingival inferior, tejido gingival superior, labio inferior, labio superior, lengua, mucosa bucal, paladar duro, paladar blando, región retromolar.
- **Grado de diferenciación y estado del COCE:** hace referencia a las características anatómicas locales, el grado de extensión del tumor, así como la metástasis a distancia y a partir de la cual se deduce el estado del COCE.

7.6. Valoración de calidad

La evaluación del riesgo de sesgo fue examinada por un único revisor (BEH) con el fin de valorar la calidad metodológica de los artículos incluidos.

La calidad de los estudios de cohorte, transversales y de caso y control se valoró utilizando la escala de Newcastle-Ottawa (52) de tal forma que se consideran las publicaciones como:

- Publicaciones de “**bajo riesgo de sesgo**”: cuando la puntuación es > 6 .
- Publicaciones de “**alto riesgo de sesgo**”: cuando la puntuación es ≤ 6

La calidad de los estudios de series de casos se evaluó mediante la escala MOGA.

7.7. Síntesis de datos

Con el propósito de resumir y comparar las variables de los resultados entre los varios estudios, se reunieron los valores obtenidos de cada una de las variables y se calculó su proporción según el grupo de estudio.

Dado que las proporciones encontradas en los estudios examinados provienen de muestras de tamaño diferente fue indispensable calcular la media ponderada con la finalidad de conseguir unos resultados más representativos.

De hecho, para el cálculo de la ponderación de la prevalencia del hábito de fumar se multiplicó la proporción de fumadores con COCE reportada por cada estudio por el número total de pacientes con COCE incluidos en dicho estudio y se dividió por el número total de pacientes con COCE de todos los estudios. En cambio, para la localización, el grado de diferenciación y el estado del tumor se multiplicó la proporción reportada por cada estudio por el número total de fumadores con COCE incluidos en dicho estudio y se dividió por el número total de fumadores con COCE de todos los estudios.

Este cálculo se llevó a cabo para cada uno de los grupos de estudio, tanto para los cigarrillos combustibles, como para los cigarrillos electrónicos.

Un meta-análisis no se pudo realizar debido a la ausencia de estudios randomizados que contrastan ambos grupos de cigarrillos, por lo cual los resultados se centraron hacia un estudio descriptivo de las variables.

8. RESULTADOS

8.1. Selección de estudios. Flow chart

Se obtuvieron un total de 400 artículos del proceso de búsqueda inicial: Medline – Pubmed (n= 140), Web of Science (n= 105) y SCOPUS (n= 153). Además, se obtuvo 2 estudios adicionales mediante búsqueda manual consultando la lista de referencias y las fuentes primarias. De dichas publicaciones, se detectaron mediante el cribado por títulos y resúmenes, 51 como artículos posiblemente elegibles. Posteriormente, se consiguieron y se examinaron exhaustivamente los artículos de texto completo. A continuación, 15 artículos fueron incluidos en la presente revisión sistemática al cumplir con los criterios de inclusión (Fig. 1). Los datos relacionados con los artículos excluidos y los motivos de su exclusión se presentan en la tabla 3.

Fig.1. Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante le revisión

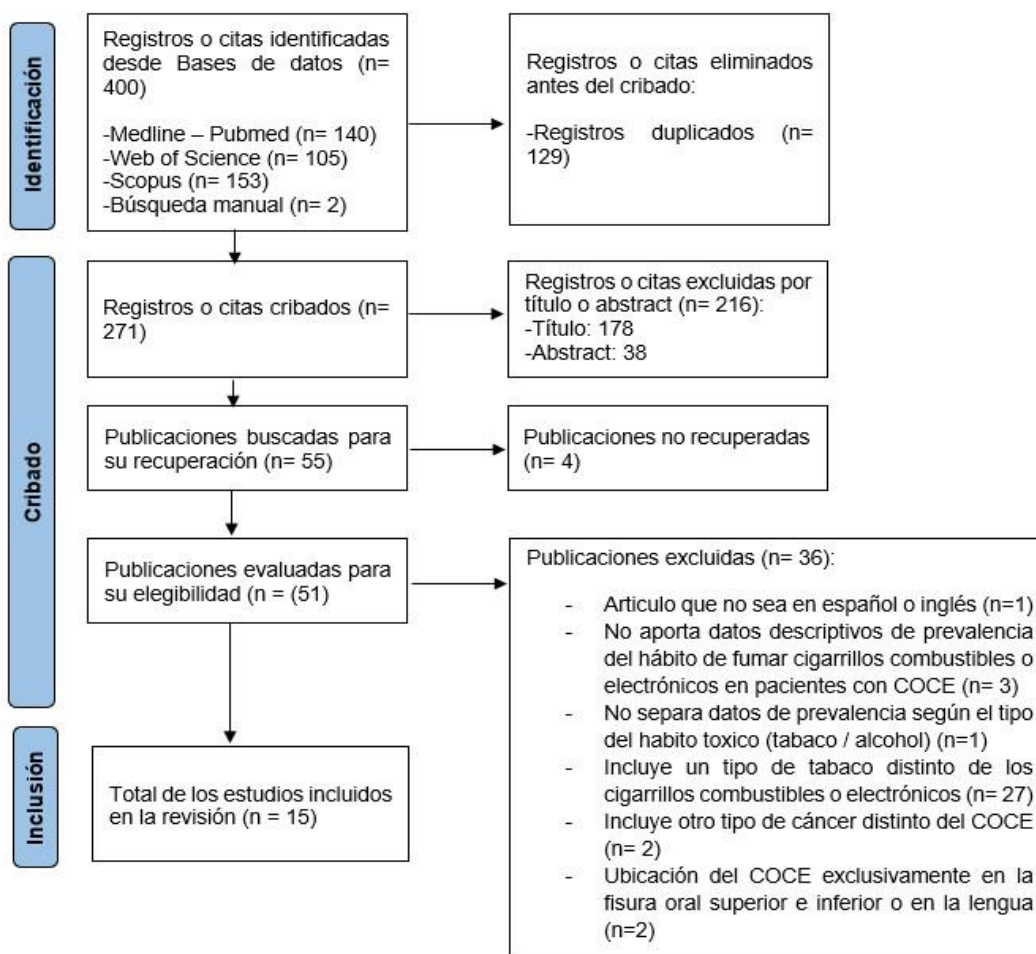


Tabla 3: Artículos excluidos y su motivo de exclusión de la presente revisión sistemática

Autor	Año de Publicación	Publicación	Motivo de exclusión
Siddique S. (53)	2021	Med. Forum	Incluye un tipo de tabaco distinto de los cigarrillos combustibles o electrónicos
Kumar T. (54)	2020	J Pharm Bioallied Sci	
Ahmad P. (55)	2021	Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr	
George B (56)	2019	Indian J Dent Res	
Singh M.(57)	2016	J Oral Biol Craniofac Res	
Mneimneh W. (58)	2021	Head Neck Pathol	
Rai H. (59)	2016	Asian Pac J Cancer Prev	
Alamgir M. (60)	2016	Pak J Med Sci	
Yasin M. (61)	2022	BMC Oral Health	
Wang W. (62)	2022	Cancers (Basel)	
Saira. (63)	2019	J Pak Med Assoc	
Kumar G. (64)	2019	J Oral Maxillofac Pathol	
Aqeel R. (65)	2019	P J M H S	
Nigudkar R. (66)	2016	Clin Cancer Investig J	
Alharbi F. (67)	2018	Asian Pac J Cancer Prev	
Anwar N. (39)	2020	PLoS One	
Singh A. (68)	2021	J Pharm Bioallied Sci	
Astekar M. (69)	2018	J Exp Ther Oncol	
Idris A. (70)	2016	Asian Pac J Cancer Prev	
Aswani E. (71)	2020	Int J Pharm Res	
Edirisinghe S. (72)	2022	Asian Pac J Cancer Prev	

Kommalapati R. (73)	2021	J Orofac Sci	
Beena V. (74)	2016	Int J Sci Stud	
Swetha V. (75)	2019	Int J Dentistry Oral Sci	
Thiruppathy M. (76)	2019	Indian J Public Health Res Dev	
Shetty P. (77)	2017	Int J Prev Med	
Lee Y. (78)	2021	Medicine	
Peterson L. (79)	2016	Head Neck	Incluye otro tipo de cáncer distinto del COCE
Tandon P. (80)	2017	Contemp Oncol	
Yan L. (81)	2017	Oncotarget	Ubicación del COCE exclusivamente en la fisura oral superior e inferior o en la lengua
da Silva Souto A. (82)	2021	Oral Dis	
Senapati S. (83)	2021	J Clin Diagnostic Res	No aporta datos descriptivos de prevalencia de COCE en fumadores de cigarrillos combustibles o electrónicos
Franco T. (6)	2016	Clin Med Insights Ear Nose Throat	
Casilda Sushanthi L. (8)	2020	Int J Res Pharm Sci	
Capote-Moreno A. (84)	2020	Int J Oral Maxillofac Surg	No separa datos de prevalencia según el tipo del hábito tóxico (tabaco / alcohol)
Shahidi N., Lotfi A. (85)	2022	Med J Tabriz Uni Med Sci	Artículo que no sea en español o inglés

8.2. Análisis de las características de los estudios revisados

De los 15 artículos incluidos en la presente revisión, 13 artículos describían la prevalencia del hábito de fumar cigarrillos combustibles o electrónicos en pacientes con diagnóstico de COCE (10,12,18,26,86–94), 1 comparaba la prevalencia de lesiones orales, precancerosas y del COCE en fumadores de cigarrillos combustibles y no fumadores (95) y 1 comparaba la prevalencia de lesiones orales, precancerosas y del COCE entre ex-fumadores de cigarrillos combustibles y fumadores de cigarrillos electrónicos (41).

9 artículos fueron estudios retrospectivos (10,12,26,86–88,91–93), 1 artículo fue un estudio ambispectivo (89), 2 estudios transversales (90,95), 2 estudios de caso y control (18,41) y 1 serie de casos (94).

Se evaluaron un total de 7797 pacientes fumadores: 7750 fumadores de cigarrillos combustibles de edad situada entre 20 y 98 años y 47 fumadores de cigarrillos electrónicos de edad situada entre 36 y 66 años. Las características de los estudios revisados se presentan en la tabla 4.

Tabla 4: Características de los estudios revisados

Variables de las características de los estudios		Cigarrillos Combustibles	Cigarrillos electrónicos
Tipo de estudio	Retrospectivo	9	0
	Ambispectivo	1	0
	Transversal	2	0
	Caso y control	1	1
	Serie de casos	0	1
	Randomizado	0	0
N° Pacientes	Rango mínimo-máximo	76-3379	2-90
Edad	Rango mínimo-máximo	20-98	36-66
Prevalencia del hábito de fumar en pacientes con COCE	–	13	2
Prevalencia de lesiones precancerosas	–	1	1
Localización del COCE	Lengua	3	1
	Suelo de la boca	3	0
	Cresta alveolar	1	0
	Trígono retromolar	1	0
	Paladar	1	0
	Tejido gingival	1	0
	Labio inferior	0	1
	Otros/ No especificado	3	0
Clasificación clínica TNM y Estado del COCE	T1-T2-T3-T4	3	0
	N0-N1-N2-N3		
	M0-M1		
	I-II-III-IV		

En relación con el hábito de fumar cigarrillos combustibles, 12 estudios (10,12,18,26,86–93) incluían pacientes con diagnóstico confirmado de COCE de los cuales fumadores, exfumadores y no fumadores y 1 estudio (95) incluía pacientes fumadores y no fumadores en los que se evaluaba la presencia de lesiones orales, precancerosas e incluso COCE. De estos estudios, solo 3 estudios (89,91,92) describían la localización del COCE, su extensión anatómica y su estado en fumadores de cigarrillos combustibles de forma separada del resto de pacientes con COCE incluidos en el estudio.

En relación con el hábito de fumar cigarrillos electrónicos, 1 estudio (94) incluía dos pacientes con diagnóstico confirmado de COCE y fumadores de cigarrillos electrónicos desde hace 13 años. Y otro estudio (41) incluía pacientes exfumadores de cigarrillos combustibles y fumadores actuales de cigarrillos electrónicos en los que se evaluaba la presencia de lesiones orales, precancerosas e incluso COCE. De estos estudios, solo uno (94) describía la localización del COCE. Sin embargo, ningún estudio facilita información sobre la extensión anatómica del COCE y su estado en fumadores de cigarrillos electrónicos.

8.3. Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

Para los estudios observacionales no randomizados sin grupo control, 7 fueron considerados de bajo riesgo de sesgo y 5 de alto riesgo (Tabla 5). Para los estudios observacionales no randomizados con grupo control un alto riesgo de sesgo fue considerado en los 2 estudios (Tabla 6). Para el estudio de serie de casos un alto riesgo de sesgo fue considerado por la propia naturaleza del tipo de estudio y su baja evidencia clínica (Tabla 7).

Tabla 5: Medición del riesgo de sesgo de los estudios observacionales no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudios observacionales sin grupo control.

	Representatividad cohorte	Selección cohorte no expuesta	Comprobación exposición	Demostración no presencia variable interés al inicio	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (otros factores)	Medición resultados	Suficiente seguimiento	Tasa de abandonos	Total
Al-Jamaei y cols. 2021 (10)	☆	☆	☆	-	☆	-	☆	☆	-	6
Santos y cols. 2016 (86)	☆	☆	☆	-	☆	-	☆	☆	☆	7
Oh y cols. 2021 (87)	☆	☆	☆	-	☆	-	☆	☆	☆	7
Kansky y cols. 2018 (95)	☆	☆	-	-	☆	-	☆	-	-	4
Wolfer y cols. 2022 (88)	☆	☆	☆	-	☆	-	☆	☆	☆	7
Feghali y cols. 2019 (89)	☆	☆	☆	-	☆	☆	☆	☆	☆	8
Brito y cols. 2018 (90)	☆	☆	☆	-	☆	-	☆	-	-	5
Colares y cols. 2019 (91)	☆	☆	☆	-	☆	☆	☆	☆	-	7
Emerick y cols. 2020 (26)	☆	☆	☆	-	☆	-	☆	-	-	5
Xu y cols. 2019 (12)	☆	☆	☆	-	☆	-	☆	☆	☆	7
Andersen y cols. 2022 (92)	-	☆	☆	-	☆	☆	☆	☆	☆	7
Sundermann y cols. 2018 (93)	-	☆	☆	-	☆	-	☆	☆	☆	6

Tabla 6. Medición del riesgo de sesgo de los estudios observacionales no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudios observacionales con grupo control no randomizado.

	Definición de los casos	Representatividad	Selección de los controles	Definición de los controles	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (cualquier otra variable)	Comprobación de la exposición	Mismo método para ambos grupos	Tasa de abandonos	Total
Tenore y cols. 2020 (18)	☆	☆	-	☆	☆	-	-	☆	☆	5
Bardellini y cols. 2018 (41)	-	☆	☆	-	☆	-	-	☆	☆	5

Tabla 7: Evaluación del sesgo con la escala MOGA para series de caso.

Estudio (autor, año)	Nguyen y cols, 2017 (94)	Respuesta
Objetivo del estudio	1. ¿El objetivo del estudio se define claramente en el resumen, introducción o metodología?	NO
Población a estudio	2. ¿Se describen las características de los participantes?	SI
	3. Los casos incluidos, ¿proceden de más de un centro?	NO
	4. ¿Los criterios de elegibilidad (criterios de inclusión y exclusión) para entrar en el estudio son explícitos y apropiados?	NO
	5. ¿Los participantes fueron reclutados consecutivamente?	NO claro
	6. ¿Los participantes entraron en el estudio en la misma fase de la enfermedad?	SI
Intervención y cointervención	7. ¿Se describe claramente la intervención en el estudio?	SI
	8. ¿Las intervenciones adicionales (co-intervenciones) fueron descritas claramente?	NO
Medidas de resultado	9. Las medidas de resultado, ¿son descritas en la introducción o el apartado de metodología?	NO
	10. Los resultados relevantes, ¿fueron medidos de forma apropiada con métodos objetivos y/o subjetivos?	SI
	11. ¿Los resultados fueron medidos antes y después de la intervención?	NO
Análisis estadístico	12. ¿Fueron apropiados los test estadísticos utilizados para evaluar los resultados relevantes?	NO
Resultados y conclusiones	13. ¿Se describe la duración del seguimiento?	NO
	14. ¿Se describen las pérdidas durante el seguimiento?	NO
	15. En el análisis de los resultados relevantes ¿Proporciona el estudio estimaciones de la variabilidad?	NO
	16. ¿Se describen los efectos adversos?	SI
	17. ¿Las conclusiones del estudio se basan en los resultados obtenidos? Declaración de intereses y fuentes de financiación	SI
Declaración de intereses y fuentes de financiación	18. ¿Se realiza una declaración de intereses y se describen las fuentes de financiación?	NO

8.4. Síntesis de resultados

8.4.1. Prevalencia del hábito de fumar en pacientes con diagnóstico de COCE

En relación con los *cigarrillos combustibles*, 13 estudios aportan datos sobre la prevalencia del hábito de fumar cigarrillos combustibles en pacientes con diagnóstico de COCE (10,12,18,26,86–93,95). La prevalencia de fumadores de cigarrillos combustibles media fue de 56,38%.

En cuanto a los *cigarrillos electrónicos*, 2 estudios aportan datos sobre la prevalencia del hábito de fumar cigarrillos electrónicos en pacientes con diagnóstico de COCE (41,94). La prevalencia de fumadores de cigarrillos electrónicos media fue de 4,26%.

Por lo tanto, la prevalencia de fumadores de cigarrillos electrónicos fue menor respecto a la prevalencia de fumadores de cigarrillos combustibles en el grupo de pacientes con diagnóstico de COCE (4,26% versus 56,38% respectivamente).

Los resultados descriptivos sobre la prevalencia del hábito de fumar cigarrillos combustibles o electrónicos en pacientes con diagnóstico de COCE se agrupan en la tabla 8.

Tabla 8: prevalencia del hábito de fumar cigarrillos combustibles o electrónicos en pacientes con diagnóstico de COCE

		N° total de pacientes con COCE	N° de fumadores	Prevalencia %
Estudios-Cigarrillos Combustibles	Al-Jamaei y cols. 2021 (10)	3351	2227	66,50%
	Santos y cols. 2016 (86)	76	10	13,20%
	Oh y cols. 2021 (87)	3379	1813	53,70%
	Kansky y cols. 2018 (95)	9	9	100,00%
	Wolfer y cols. 2019 (88)	308	105	34,10%

	Feghali y cols. 2019 (89)	163	108	66,30%
	Brito y cols. 2018 (90)	279	105	37,60%
	Colares y cols. 2020 (91)	204	136	66,70%
	Emerick y cols. 2020 (26)	80	62	77,50%
	Xu y cols. 2019 (12)	2443	988	40,40%
	Anderson y cols. 2022 (92)	1717	1138	66,30%
	Sundermann y cols. 2018 (93)	1501	913	60,80%
	Tenore y cols. 2020 (18)	239	136	56,90%
	Media Ponderada			56,38%
Estudios-Cigarrillos Electrónicos	Nguyen y cols. 2017 (94)	2	2	100,00%
	Bardellini y cols. 2017 (41)	0	45	0,00%
	Media Ponderada			4,26%

8.4.2. Prevalencia de lesiones precancerosas en fumadores de cigarrillos combustibles y fumadores de cigarrillos electrónicos.

Respecto al grupo de fumadores de *cigarrillos combustibles*, en 1 estudio se evaluó la prevalencia de lesiones precancerosas (95). La leucoplasia y el liquen plano fueron las lesiones premalignas registradas en este tipo de fumadores con una prevalencia de 1% y 1.5% respectivamente y con una prevalencia total de 2,50%.

En relación al grupo de fumadores de *cigarrillos electrónicos*, en 1 estudio se valoró la prevalencia de lesiones precancerosas (41). La leucoplasia fue la lesión premaligna encontrada en este tipo de fumadores con una prevalencia de 2,20%.

Los resultados descriptivos relacionados con la prevalencia de lesiones precancerosas en fumadores de cigarrillos combustibles y electrónicos se muestran en la tabla 9.

Tabla 9: prevalencia de lesiones precancerosas en fumadores de cigarrillos combustibles y electrónicos.

		N° total de fumadores	Leucoplasia		Liquen plano		Lesiones precancerosas	
			N	Prevalencia %	N	Prevalencia %	Total	Prevalencia %
Estudio - Cigarrillos Combustibles	Kansky y cols. 2018 (95)	392	4	1,00%	6	1.50%	8	2,50%
Estudio - Cigarrillos Electrónicos	Bardellini y cols. 2018 (41)	45	1	2,20%	0	0	1	2,20%

8.4.3. Localización del COCE en fumadores de cigarrillos combustibles y fumadores de cigarrillos electrónicos.

Tres estudios proporcionaron datos sobre la localización del COCE en pacientes fumadores de cigarrillos combustibles (89,91,92) y uno en pacientes fumadores de cigarrillos electrónicos (94).

En el grupo de fumadores de cigarrillos combustibles, se detectaron 6 ubicaciones distintas del COCE: la lengua, suelo de la boca, cresta alveolar, trígono retromolar, paladar y el tejido gingival. La localización más frecuente fue el suelo de boca (48%) seguida de la lengua (33,10%).

En el grupo de fumadores de cigarrillos electrónicos, se constataron 2 ubicaciones del COCE que son la lengua (50%) y el bermellón del labio inferior (50%).

Los resultados descriptivos sobre la localización del COCE en fumadores de cigarrillos combustibles y fumadores de cigarrillos se presentan en la tabla 10.

Tabla 10: Localización del COCE en fumadores de cigarrillos combustibles y fumadores de cigarrillos.

		N° total de fumadores con COCE	Lengua	Suelo de la boca	Cresta alveolar	Trígono retromolar	Paladar	Encía	Bermellón del Labio inferior	Otro/No especificado
Estudio - Cigarrillos Combustibles	Feghali y cols. 2019 (89)	108	54 (50%)	36 (33,30%)	6 (5,60%)	3 (2,80%)	--	--	--	9 (8,30%)
	Colares y cols. 2018 (91)	136	53 (39%)	53 (39%)	--	--	18 (13,20%)	--	--	12 (8,80%)
	Andersen y cols. 2022 (92)	1138	351(30,80%)	567 (50%)	--	--	--	94 (8,30%)	--	126 (19,30%)
	Media Ponderada		33,10%	48%	0,44%	0,22%	1,58%	6,83%	--	17,40%
Estudio - Cigarrillos Combustibles	Nguyen y cols. 2017 (94)	2	1 (50%)	--	--	--	--	--	1 (50%)	--
	Media Ponderada		50%	--	--	--	--	--	50%	--

8.4.4. Grado de diferenciación y el estado del COCE en fumadores de cigarrillos combustibles.

Tres estudios aportaron datos sobre el grado de diferenciación y el estado del COCE en pacientes fumadores de cigarrillos combustibles (89,91,92).

Clínicamente, en este tipo de fumadores, 55,30% de los tumores orales diagnosticados fueron de tamaño y grado de invasión en profundidad T1-T2 y 29,50% fueron de tamaño T3-T4.

En cuanto a la extensión del tumor maligno hacia los ganglios o nódulos linfáticos adyacentes, 55,10% de los tumores diagnosticados no presentaban adenopatía (N0) y 33% muestreaban adenopatía (N+: N1, N2, N3).

Se observó una baja prevalencia de metástasis a distancia (0,14%) en dichos pacientes.

Además, 43,28% de los casos se encontraban en estadios iniciales: 26,06% pertenecían al estado I y 17,22% correspondían al estado II. Sin embargo, 37,65% de los casos se encontraban en estados avanzados: 15,76% se clasificaron en estado III y 21,89% en estado IV.

Los resultados descriptivos sobre el grado de diferenciación del COCE y su estado en fumadores de cigarrillos combustibles se presentan en la tabla 11.

Tabla 11: Grado de diferenciación y el estado del COCE en los fumadores de cigarrillos combustibles.

	N° total de fumadores con COCE	Tamaño y grado de invasión en profundidad			Adenopatía			Metástasis a distancia			Estado del tumor					
		T1-T2	T3-T4	No Esp.	N0	N+ (N1, N2, N3)	No Esp.	M0	M1	No Esp.	I	II	III	IV	No Esp.	
Estudio - Cigarrillos Combustibles	Feghali y cols. 2019 (89)	108	66 (61,10%)	42 (38,90%)	--	53 (49,00%)	55 (51,00%)	--	--	--	--	28 (25,90%)	16 (14,80%)	13 (12,00%)	51 (47,20%)	--
	Colares y cols. 2018 (91)	136	35 (25,74%)	65 (47,79%)	36 (26,50%)	36 (26,50%)	65 (47,80%)	35 (25,70%)	65 (47,80%)	2 (1,50%)	69 (50,70%)	--	--	--	--	--
	Andersen y cols. 2022 (92)	1138	663 (58,20%)	300 (26,40%)	175 (15,40%)	672 (59,10%)	340 (29,80%)	126 (11,10%)	--	--	--	99 (29,20%)	66 (19,50%)	61 (18,00%)	75 (22,10%)	38 (11,20%)
	Media Ponderada		55,30%	29,50%	15,28%	55,10%	33,00%	11,66%	4,70%	0,14%	4,99%	26,06%	17,22%	15,76%	21,89%	9,22%

No Esp. = No especificado

9. DISCUSIÓN

La siguiente revisión sistemática facilita información basada en la evidencia científica sobre las repercusiones orales malignas y premalignas que desencadena el hábito de fumar cigarrillos electrónicos en comparación con el hábito de fumar cigarrillos combustibles. El objetivo de la presente revisión fue valorar y comparar, generalmente, el riesgo de desarrollo del COCE en ambos grupos de fumadores estudiando de forma específica la prevalencia del hábito de fumar cigarrillos combustibles o electrónicos en pacientes con diagnóstico de COCE, la prevalencia de lesiones precancerosas en cada uno de los grupos de fumadores, así como las características del COCE en cuanto a su localización, su grado de diferenciación y su estado.

9.1. Prevalencia del hábito de fumar en pacientes con diagnóstico de COCE

El consumo de tabaco en todas sus formas representa el principal factor de riesgo para el desarrollo del cáncer oral (96,97). Debido a las medidas aprobadas para disminuir el consumo de tabaco, emergieron los cigarrillos electrónicos, una alternativa a los cigarrillos combustibles, así como una posible herramienta que ayuda a la cesación del tabaquismo, ampliamente popular entre adultos jóvenes (98). Además, la introducción de los cigarrillos electrónicos como producto innovador refuerza sus características positivas y hace que los fumadores tiendan a creer que es menos probable que causen problemas de salud a nivel oral y/o sistémico (99). No obstante, la seguridad y la eficacia, a largo plazo, de los cigarrillos electrónicos, como un sustituto menos dañino y cancerígeno sigue poco estudiada (50).

Los resultados de esta revisión sistemática, basada en 15 investigaciones científicas demuestran una significativa menor prevalencia del hábito de fumar cigarrillos electrónicos (4,26%) en comparación a la prevalencia del hábito de fumar cigarrillos combustibles (56,38%) en el grupo de pacientes con diagnóstico de COCE. Lo que pone en evidencia una asociación directa y bien consolidada entre el tabaquismo y el riesgo del cáncer

oral y destaca un mayor efecto tóxico y cancerígeno de los cigarrillos combustibles respecto a los cigarrillos electrónicos.

Estos resultados concuerdan con lo reportado en otras revisiones sistemáticas (9,19,49,50,96). De Morais y cols. (9) reportaron que la prevalencia de consumo de cigarrillos combustibles entre los adultos jóvenes con COCE osciló entre 9,015% y 85,7%. Por otro lado, Mello y cols. (19) y Sadri y cols. (96) respaldaron que el tabaquismo desempeña un papel importante en la etiología del cáncer oral, revelando que con el consumo de cigarrillos combustibles la probabilidad de desarrollo del COCE fue de 2,93 a 4,65 veces mayor. Por otra parte, Ralho y cols. (50) y Flach y cols. (49) sugieren que, aunque los cigarrillos electrónicos son tóxicos, siguen siendo menos dañinos que los cigarrillos convencionales. Sin embargo, también apuntan a una mayor susceptibilidad de los fumadores de cigarrillos electrónicos al desarrollo de alteraciones en los tejidos biológicos orales e incluso del cáncer oral en comparación con los ex fumadores o no fumadores.

Estos resultados podrían atribuirse a que cada bocanada de cigarrillo combustible contiene una combinación de miles de compuestos, de los cuales más de 60 son carcinógenos bien establecidos que corresponden a múltiples clases químicas, como hidrocarburos aromáticos policíclicos, las N-nitrosaminas, las aminas aromáticas, los aldehídos, los hidrocarburos orgánicos volátiles y los metales (42). Pruebas considerables indican que, en los cánceres humanos causados por fumar cigarrillos combustibles, dichos componentes desempeñan un papel importante al ser absorbidos por la mucosa oral de los fumadores.

A pesar de la falta de pruebas convincentes sobre los efectos nocivos de los cigarrillos electrónicos, cada vez hay más pruebas que indican que estos dispositivos no son tan seguros como se pensaba, ya que se identificaron, en su solución líquida, varios componentes químicos potencialmente perjudiciales para la salud como propilenglicol, glicerol, nicotina, así como agentes cancerígenos como los contenidos en los cigarrillos combustibles descritos con anterioridad (49,100,101). Además, los niveles de formaldehído, altamente

cancerígeno, en los aerosoles de cigarrillos electrónicos superan sustancialmente los límites de seguridad (102,103).

Sin embargo, los niveles de dichos agentes en los cigarrillos electrónicos suelen ser inferior en comparación a los cigarrillos combustibles (32). Múltiples autores (104–107) concluyeron que el uso exclusivo de cigarrillos electrónicos a largo plazo resultó en una mayor exposición a sustancias tóxicas, como nitrosaminas y compuestos orgánicos volátiles, en comparación con no fumadores, y una menor exposición a sustancias tóxicas en comparación con fumadores de cigarrillos combustibles o fumadores duales. No obstante, Talih y cols. (108) evidenciaron que aumentar el suministro de energía de los cigarrillos electrónicos incrementa considerablemente el nivel de nicotina en el vapor, fundamentalmente debido a una vaporización más potente del líquido.

Por otro lado, se puede apreciar que los autores coincidieron que los dispositivos de administración electrónica de nicotina provocan menor citotoxicidad a nivel de los tejidos, en general, respecto a los cigarrillos combustibles, pero también desencadenan daño, solo que en menor medida. De hecho, la exposición a extractos de aerosol de cigarrillos electrónicos suprime las defensas antioxidantes celulares, reduce la viabilidad y la supervivencia celular, aumenta las tasas de apoptosis y necrosis provocando un daño significativo de ADN que incrementa el riesgo potencial tanto del cáncer oral como de cabeza y cuello a largo plazo (46,109,110). En cambio, en el estudio de Ji y cols. (111) notaron que algunos saborizantes como el mentol inducían repercusiones similares a los observados en el grupo de fumadores de cigarrillos convencionales.

Por otra parte, cabe señalar que la menor prevalencia del hábito de fumar cigarrillos electrónicos respecto a la prevalencia del hábito de fumar cigarrillos combustibles en pacientes con diagnóstico de COCE encontrada en la presente revisión sistemática podría deberse también a la reciente introducción de los cigarrillos electrónicos en el mercado (49,50). Por lo tanto, la duración de exposición de las mucosas orales a los componentes citotóxicos y cancerosos de dichos dispositivos sigue siendo limitada, de tal forma que no ha pasado suficiente tiempo para que surjan los daños a nivel de la ADN

responsables del desarrollo de un proceso neoplásico. Adicionalmente, los consumidores de cigarrillos electrónicos son principalmente adultos jóvenes entre 18 y 25 años de edad (98). Sin embargo, en la literatura se describe que el desarrollo del COCE está ligado a edades más avanzadas (8).

9.2. Prevalencia de lesiones precancerosas en fumadores de cigarrillos combustibles y fumadores de cigarrillos electrónicos.

La mayoría de los casos de cáncer oral están precedidos por lesiones precancerosas asintomáticas que suponen un riesgo significativo de malignidad (16). El consumo de tabaco incrementa el riesgo de trastornos orales potencialmente malignos y su posterior transformación en cáncer oral (73).

Los resultados de la presente revisión sistemática revelan que no hay diferencias significativas en la prevalencia de lesiones precancerosas entre los fumadores de cigarrillos electrónicos (2,20%) en comparación con los fumadores de cigarrillos combustibles (2,50%).

Estos resultados coinciden con lo encontrado en otras revisiones sistemáticas (112,113). Singh y cols. (113) resaltaron una asociación bien establecida entre el hábito de fumar cigarrillos combustibles y la aparición tanto de lesiones orales potencialmente malignas como del cáncer oral. Por otra parte, Wilson y cols. (112) afirmaron que no hay garantía de que los usuarios no desarrollarán enfermedades orales precancerosas o incluso cáncer oral al cambiar de fumar a vapear asegurando que los cigarrillos electrónicos no son tan seguros como lo que pretenden ser.

En la misma línea de estos resultados, Bestman y cols. (114) encontraron un aumento de lesiones en la mucosa oral tanto benignas como lesiones precancerosas potencialmente malignas como el liquen plano, leucoplasia e incluso de células de carcinoma oral escamoso en usuarios de cigarrillos electrónicos en comparación con exfumadores. Por otro lado, diversos autores (73,75,115) revelaron una mayor prevalencia de leucoplasia oral, fibrosis de la submucosa oral e incluso cáncer oral en adultos jóvenes atribuida como consecuencia temprana del consumo de cigarrillos combustibles y otros productos de tabaco. Estos estudios refuerzan la asociación de los

cigarrillos combustibles y electrónicos con la aparición de lesiones precancerosas.

En la literatura, se puede percibir que además de su papel en el desarrollo de lesiones precancerosas, el tabaquismo juega un papel crucial en la progresión de algunas de ellas a lesiones malignas al favorecer la formación de lesiones queratósicas (16,75). De hecho, Aghbari y cols. (116) señalaron que el tabaquismo representa uno de los factores asociados con tasas significativamente más altas de transformación maligna del liquen plano en COCE.

Estos resultados podrían deberse a la irritación local persistente provocada por los componentes tóxicos contenidos en el humo tanto de los cigarrillos combustibles, como de los electrónicos. Dicha irritación desencadena reacciones patológicas a nivel de la mucosa oral y por consecuencia conllevan una proliferación acelerada y una morfología celular alterada que incrementan el riesgo de desarrollo de lesiones precancerosas (117–119). En la misma perspectiva, Pop y cols. (120) observaron un número aumentado del recuento de los micronuclei en las células epiteliales orales de los jóvenes fumadores de cigarrillos combustibles y electrónicos clínicamente sanos. Lo que representa una indicación temprana de una mayor susceptibilidad a alteraciones de la mucosa oral y carcinogénesis.

9.3. Localización del COCE en fumadores de cigarrillos combustibles y fumadores de cigarrillos electrónicos.

Los estudios epidemiológicos demostraron que el COCE puede aparecer en cualquier zona de la cavidad oral y que los lugares de ocurrencia varían considerablemente (4).

Los resultados del presente trabajo de investigación revelan una localización del COCE más o menos similar entre los fumadores de cigarrillos electrónicos y combustibles. De hecho, las ubicaciones más recurrentes en los fumadores de cigarrillos combustibles fueron el piso de la boca (48%) y la lengua (33,10%) versus el bermellón del labio inferior (50%) y la lengua (50%)

en los fumadores de los cigarrillos electrónicos. Lo que indica que la lengua es una localización frecuente y común en ambos grupos de los fumadores.

Estos resultados son compatibles con lo constatado en otras revisiones sistémicas (9,121). De morais y cols. (9) y Maleki y cols. (121) informaron que la lengua fue el sitio más involucrado en el COCE en fumadores de cigarrillos combustibles.

En el mismo sentido de estos resultados, el estudio retrospectivo de Jovanovic y cols. (122) evidenció que la lengua y el suelo de la boca fueron las localizaciones más afectadas por el COCE en pacientes fumadores de cigarrillos combustibles. En contraste, el estudio retrospectivo de Shenoi y cols. (4) demostró que el alveolo mandibular y la mucosa oral fueron los sitios más frecuentes.

La razón por la cual la lengua y el piso de la boca representan sitios predilectos para el COCE se debe al hecho que los componentes carcinógenos tanto de los cigarrillos combustibles, como de los cigarrillos electrónicos se mezclan con la saliva y tienden a acumularse en la parte inferior de la boca. Estos sitios están cubiertos por una mucosa delgada y no queratinizada. Como consecuencia, brindan menos protección contra los componentes carcinógenos (123).

9.4. Grado de diferenciación y el estado del COCE en fumadores de cigarrillos combustibles.

El grado de diferenciación y el estadio clínico del COCE constituyen un parámetro ampliamente relevante para valorar la agresividad del tumor maligno, así como una herramienta pertinente para la predicción del pronóstico y la planificación del tratamiento (30,124).

Los resultados de esta revisión sistemática revelan que la mayoría de los casos de COCE diagnosticados en fumadores de cigarrillos combustibles presentaban un tamaño y un grado de invasión en profundidad T1-T2 (55,30%), sin adenopatía N0 (55,10%) junto con una baja prevalencia de metástasis a distancia M1 (0,14%). Además, 43,28% se encontraban en estados iniciales (I y

II). No obstante, un porcentaje significativo de los casos (37,65%) de COCE alcanzaron estados avanzados (III y IV).

En concordancia con estos resultados, la revisión sistemática publicada por Maleki y cols. (121) afirmó que 65% de los casos de COCE en fumadores de cigarrillos combustibles fueron de estado I y 20% fueron de estado II con un total de 75% de los casos de COCE en estados iniciales. En cambio, De morais y cols. (9) y Shenoi y cols. (4) declararon una alta proporción de pacientes fumadores de cigarrillos combustibles diagnosticados con COCE en estados avanzados III y IV.

Estos resultados podrían atribuirse a la relación negativa entre el grado del tumor y la edad de los pacientes afectados, de tal manera que una edad más avanzada se asocia con un estado más inicial debido a un metabolismo celular y una replicación más lenta del ADN dañado (121). Además, el mejor conocimiento sobre el cáncer oral, así como la facilidad de acceso a los servicios de salud disponibles en los países desarrollados permiten la detección temprana del COCE (9).

9.5. Limitaciones y futuras líneas de investigación

La presente revisión sistemática evidenció una ausencia de ensayos clínicos aleatorizados, lo que revela niveles bajos de evidencia científica como evidencian algunos autores (125). Asimismo, de los 15 artículos incluidos en este trabajo de investigación, 7 fueron de bajo riesgo de sesgo y 8 fueron de alto riesgo de sesgo. Por lo tanto, no se pudo realizar un meta-análisis para comparar ambos tipos de cigarrillos y los resultados se centraron hacia un estudio descriptivo de las variables. Por ese motivo, los resultados aquí presentados deben interpretarse con precaución.

Otra limitación encontrada fue la variabilidad en la duración del hábito de fumar cigarrillos combustibles o electrónicos y de la exposición del paciente a sus componentes cancerígenos, así como la falta de los datos acerca del grado de diferenciación y del estado del COCE en fumadores de cigarrillos electrónicos.

De igual manera, cabe señalar que los cigarrillos electrónicos representan una innovación reciente, por lo que no ha pasado suficiente tiempo para llevar a cabo estudios a largo plazo con cohortes más grandes que solo tengan el hábito de fumar cigarrillos electrónicos y controles que permitan llegar a conclusiones bien establecidas sobre la relación directa entre los cigarrillos electrónicos y el desarrollo del COCE. Sin embargo, la evidencia de su efecto citotóxico y cancerígeno a nivel oral no puede pasar desapercibida.

Basándose en los resultados obtenidos que aunque indican una mayor prevalencia del COCE en fumadores de cigarrillos combustibles, respaldan la evidencia creciente sobre el poder canceroso de los cigarrillos electrónicos, surge la importancia de actualizar las reglamentaciones sobre el uso y la comercialización de estos cigarrillos, así como de investigar sobre la eficacia de otras alternativas saludables al cigarrillo electrónico que ayudan los pacientes a abandonar el hábito de fumar como pueden ser algunos fármacos o inhaladores de nicotina o incluso terapias como la acupuntura y la hipnosis. De allí, surge la importancia del papel del odontólogo en la educación de los fumadores de cigarrillos electrónicos sobre los efectos adversos de estos dispositivos y en la participación en programas de concientización sobre la salud de la comunidad.

10. CONCLUSIÓN

Conclusión general

- Ambos tipos de cigarrillos evidenciaron un riesgo de desarrollo del COCE, siendo esto menor en fumadores de cigarrillos electrónicos en comparación a los fumadores de cigarrillos combustibles.

Conclusiones específicas

- La prevalencia del hábito de fumar cigarrillos electrónicos fue menor en comparación a la del hábito de fumar cigarrillos combustibles en pacientes con diagnóstico de COCE.
- La prevalencia de lesiones precancerosas fue similar entre los fumadores de cigarrillos electrónicos y los fumadores de cigarrillos combustibles.
- La localización del COCE fue similar entre los fumadores de cigarrillos electrónicos y los fumadores de cigarrillos combustibles, siendo la lengua la ubicación más frecuente y común entre ambos tipos de fumadores.
- La mayoría de los casos de COCE en fumadores de cigarrillos combustibles presentaban un tamaño y un grado de diferenciación en profundidad T1-T2, sin adenopatía y sin metástasis y pertenecían a un estado inicial I-II, aunque un porcentaje significativo de los casos de COCE alcanzaron estados avanzados (III y IV).

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Oliver AJ, Helfrick JF. Primary Oral Squamous Cell Carcinoma: A Review of 92 Cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 1996;54:949–54.
2. Markopoulos AK. Current Aspects on Oral Squamous Cell Carcinoma. *Open Dent J.* 2012;6:126–30.
3. Chamoli A, Gosavi AS, Shirwadkar UP, Wangdale K V., Behera SK, Kurrey NK, et al. Overview of oral cavity squamous cell carcinoma: Risk factors, mechanisms, and diagnostics. *Oral Oncol.* 2021;121:105451–9.
4. Shenoi R, Devrukhkar V, Chaudhuri, Sharma BK, Sapre SB, Chikhale A. Demographic and clinical profile of oral squamous cell carcinoma patients: A retrospective study. *Indian J Cancer.* 2012;49:21–6.
5. Feller L, Lemmer J. Oral Squamous Cell Carcinoma: Epidemiology, Clinical Presentation and Treatment. *J Cancer Ther.* 2012;03:263–8.
6. Franco T, Trapasso S, Puzzo L, Allegra E. Electronic Cigarette: Role in the Primary Prevention of Oral Cavity Cancer. *Clin Med Insights Ear Nose Throat.* 2016;9:7–12.
7. Ford PJ, Rich AM. Tobacco Use and Oral Health. *Addiction.* 2021;116:3531–40.
8. Hannah R, Casilda Sushanthi L, Pratibha R, Gheena S, Ramasubramaniam A. Correlation of age and gender with the site of occurrence of oral squamous cell carcinoma. *Int J Res Pharm Sci.* 2020;11:72–6.
9. de Moraes EF, Mafra RP, Gonzaga AKG, de Souza DLB, Pinto LP, da Silveira ÉJD. Prognostic Factors of Oral Squamous Cell Carcinoma in Young Patients: A Systematic Review. *J Oral and Maxillofac Surg.* 2017;75:1555–66.
10. Al-Jamaei AAH, Van Dijk BAC, Helder MN, Forouzanfar T, Leemans CR, Mde Visscher JGA. A population-based study of the epidemiology of oral

squamous cell carcinoma in the Netherlands 1989-2018, with emphasis on young adults. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2021;51:18–26.

11. Uddin S, Singh A, Mishra V, Agrawal N, Gooi Z, Izumchenko E. Molecular drivers of oral cavity squamous cell carcinoma in non-smoking and non-drinking patients: what do we know so far? *Oncol Rev.* 2022;16:549–56.
12. Xu Q, Wang C, Li B, Kim K, Li J, Mao M, et al. The impact of age on oral squamous cell carcinoma: A longitudinal cohort study of 2,782 patients. *Oral Dis.* 2019;25:730–41.
13. Sharma AK, Anil Kumar S, Indu S, Gautami D, Varruchi S. Oral squamous cell carcinoma (OSCC) in humans: Etiological Factors, diagnostic and therapeutic relevance. *Res J Biotech.* 2020;15:141–51.
14. Malik UU, Zarina S, Pennington SR. Oral squamous cell carcinoma: Key clinical questions, biomarker discovery, and the role of proteomics. *Arch Oral Biol.* 2016;63:53–65.
15. Farooq I, Bugshan A. Oral squamous cell carcinoma: Metastasis, potentially associated malignant disorders, etiology and recent advancements in diagnosis. *F1000Res.* 2020;9:229–39.
16. Vail M, Robinson S, Condon H. Recognition of oral potentially malignant disorders and transformation to oral cancer. *JAAPA.* 2020;33:14–8.
17. Scully C, Bagan J. Oral squamous cell carcinoma overview. *Oral Oncol.* 2009;45:301–8.
18. Tenore G, Nuvoli A, Mohsen A, Cassoni A, Battisti A, Terenzi V, et al. Tobacco, alcohol and family history of cancer as risk factors of Oral Squamous Cell Carcinoma: Case-control retrospective study. *Appl Sci.* 2020;10:3896–906.
19. Mello FW, Melo G, Pasetto JJ, Silva CAB, Warnakulasuriya S, Rivero ERC. The synergistic effect of tobacco and alcohol consumption on oral

- squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2019;23:2849–59.
20. Awan K. Association of Smokeless Tobacco with Oral Cancer-Evidence From the South Asian Studies: A Systematic Review *New Frontiers of Advanced Imaging in Dentistry View project. JCPSP.* 2016;26:775–80.
 21. Lauritano D, Contaldo M, Serpico R. Moral squamous cell carcinoma: Diagnostic markers and prognostic indicators *Infectious diseases and chronic hepatitis in immigrants View project Biology and dentistry View project. J Biol Regul Homeost Agents.* 2016;30:169–76.
 22. Komlós G, Csurgay K, Horváth F, Pelyhe L, Németh Z. Periodontitis as a risk for oral cancer: a case–control study. *BMC Oral Health.* 2021;21:640–8.
 23. Karmakar S, Kar A, Thakur S, Rao VUS. Periodontitis and oral Cancer-A striking link. *Oral Oncol.* 2020;106:104630–1.
 24. Ramos JC, dos Santos ES, Normando AGC, Alves FA, Kowalski LP, Santos-Silva AR, et al. Oral squamous cell carcinoma around dental implants: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2021;131:660–74.
 25. Ramani P. Analysis of Prevalence of Oral Squamous Cell Carcinoma in Patients with History of Chronic Irritation of Oral Tissues-A Retrospective Study. *Indian J Forensic Med Toxicol.* 2020;14:5760–8.
 26. Emerick C, Magalhães TG, Barki MCLJM, Crescencio LR, Tucci R, Barros EMVB, et al. Sociodemographic and clinicopathological profile of 80 cases of oral squamous cell carcinoma. *J Bras Patol Med Lab.* 2020;56:1–6.
 27. Elashoff D, Zhou H, Reiss J, Wang J, Xiao H, Henson B, et al. Prevalidation of salivary biomarkers for oral cancer detection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21:664–72.

28. Arellano-Garcia ME, Hu S, Wang J, Henson B, Zhou H, Chia D, et al. Multiplexed immunobead-based assay for detection of oral cancer protein biomarkers in saliva. *Oral Dis.* 2008;14:705–12.
29. Costa A de LL, Júnior RF de A, Ramos CCF. Correlation between TNM classification and malignancy histological feature of oral squamous cell carcinoma. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2005;71:181–7.
30. L.H.Sobin, M.K. Gospodarowicz, Ch. Wittekind. *TNM Classification of Malignant Tumours.* Seventh edition. Singapore: Wiley-Blackwell; 2009.
31. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. Vol. 83. Lyon: IARC Press; 2004.
32. Pemberton MN. Oral cancer and tobacco: Developments in harm reduction. *Br Dent J.* 2018;225:928–32.
33. Rickert WS, Wright WG, Trivedi AH, Momin RA, Lauterbach JH. A comparative study of the mutagenicity of various types of tobacco products. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2007;48:320–30.
34. Znyk M, Jurewicz J, Kaleta D. Exposure to heated tobacco products and adverse health effects, a systematic review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18:6651–68.
35. Polosa R, Morjaria JB, Caponnetto P, Campagna D, Russo C, Alamo A, et al. Effectiveness and tolerability of electronic cigarette in real-life: A 24-month prospective observational study. *Intern Emerg Med.* 2014;9:537–46.
36. Caponnetto P, Campagna D, Cibella F, Morjaria JB, Caruso M, Russo C, et al. Efficiency and Safety of an eElectronic cigAreTte (ECLAT) as Tobacco Cigarettes Substitute: A Prospective 12-Month Randomized Control Design Study. *PLoS One.* 2013;8:66317–28.

37. Hecht SS, Hoffmann D. Tobacco-specific nitrosamines, an important group of carcinogens in tobacco and tobacco smoke. *Carcinogenesis*. 1988;9:875–84.
38. Konstantinou E, Fotopoulou F, Drosos A, Dimakopoulou N, Zagoriti Z, Niarchos A, et al. Tobacco-specific nitrosamines: A literature review. *Food Chem Toxicol*. 2018;118:198–203.
39. Anwar N, Pervez S, Chundrigger Q, Awan S, Moatter T, Ali TS. Oral cancer: Clinicopathological features and associated risk factors in a high risk population presenting to a major tertiary care center in Pakistan. *PLoS One*. 2020;15:236359–73.
40. Voos N, Goniewicz ML, Eissenberg T. What is the nicotine delivery profile of electronic cigarettes? *Expert Opin Drug Deliv*. 2019;16:1193–203.
41. Bardellini E, Amadori F, Conti G, Majorana A. Oral mucosal lesions in electronic cigarettes consumers versus former smokers. *Acta Odontol Scand*. 2018;76:226–8.
42. Khowal S, Wajid S. Role of Smoking-Mediated molecular events in the genesis of oral cancers. *Toxicol Mech Methods*. 2019;29:665–85.
43. Jiang X, Wu J, Wang J, Huang R. Tobacco and oral squamous cell carcinoma: A review of carcinogenic pathways. *Tob Induc Dis*. 2019;17:1–9.
44. Organización Mundial de la salud. Convenio Marco de la OMS para el control del tabaco. Geneva: WHO Document Production Services; 2003.
45. Gentzke AS, Creamer M, Cullen KA, Ambrose BK, Willis ; Gordon, Jamal A, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Vital Signs: Tobacco Product Use Among Middle and High School Students-United States, 2011-2018. *MMWR*. 2019;68:157–64.

46. Yu V, Rahimy M, Korrapati A, Xuan Y, Zou AE, Krishnan AR, et al. Electronic cigarettes induce DNA strand breaks and cell death independently of nicotine in cell lines. *Oral Oncol.* 2016;52:58–65.
47. Callahan-Lyon P. Electronic cigarettes: Human health effects. *Tob Control.* 2014;23:36–40.
48. Alqahtani WS, Almufareh NA, Al-Johani HA, Alotaibi RK, Juliana CI, Aljarba NH, et al. Oral and Oropharyngeal Cancers and Possible Risk Factors Across Gulf Cooperation Council Countries: A Systematic Review. *World J Oncol.* 2020;11:173–81.
49. Flach S, Maniam P, Manickavasagam J. E-cigarettes and head and neck cancers: A systematic review of the current literature. *Clin Otolaryngol.* 2019;44:749–56.
50. Ralho A, Coelho A, Ribeiro M, Paula A, Amaro I, Sousa J, et al. Effects of Electronic Cigarettes on Oral Cavity: A Systematic Review. *J Evid Based Dent Pract.* 2019;19:101318–39.
51. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Int J Surg.* 2010;8:336–41.
52. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2010;25:603–5.
53. Siddique S, Maqbool S, Kinza Asghar S, Ijaz S, Niaz H, Naeem S. Prevalence of Oral Cancer and its Associated Risk Factors among Oral Cancer Patients Presenting at HBS Dental and General Hospital, Islamabad. *Med Forum.* 2021;32:38–42.
54. Kumar T, Kanade SM, Singh R, Singh A, Kumar A, Hiremath VR. Analytical Study of Etiopathological Factors Responsible for Oral Squamous Cell Cancer in Bihar Population. *J Pharm Bioallied Sci.* 2020;12:222–7.

55. Ahmad P, Arshad AI, Jehangir M, Mahmood R, Shaikh GM, Alam MK, et al. Association of socio-demographic and clinicopathological risk factors with oral cancers: A 19-year retrospective study. *Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr.* 2021;21:e0037–46.
56. George B, Sebastian ST, Soman RR, Mulamoottil VM, Johny MK. Prevalence of precancerous lesions in an adult population. *Indian J Dent Res.* 2019;30:500–5.
57. Singh MP, Kumar V, Agarwal A, Kumar R, Bhatt MLB, Misra S. Clinico-epidemiological study of oral squamous cell carcinoma: A tertiary care centre study in North India. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2016;6:31–4.
58. Mneimneh WS, Xu B, Ghossein C, Alzumaili B, Sethi S, Ganly I, et al. Clinicopathologic Characteristics of Young Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma. *Head Neck Pathol.* 2021;15:1099–108.
59. Rai HC, Ahmed J. Clinicopathological correlation study of oral squamous cell carcinoma in a local Indian population. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17:1251–4.
60. Alamgir MM, Jamal Q, Mirza T. Conventional clinical and prognostic variables in 150 oral squamous cell carcinoma cases from the indigenous population of Karachi. *Pak J Med Sci.* 2016;32:672–6.
61. Yasin MM, Abbas Z, Hafeez A. Correlation of histopathological patterns of OSCC patients with tumor site and habits. *BMC Oral Health.* 2022;22:305–11.
62. Wang WC, Chiu YT, Wang YY, Lu SL, Chan LP, Lee CY, et al. Effects of DSM-5 Betel-Quid-Related Symptoms, Pathological Behaviors, and Use Disorder on Oral Squamous Cell Carcinoma Risk. *Cancers (Basel).* 2022;14:3974–86.
63. Saira, Fiaz Khan M, Rauf Khattak M, Ahmed R, Malik S. Epidemiological and clinical correlates of oral squamous cell carcinoma in patients from north-west Pakistan. *J Pak Med Assoc.* 2019;69:1074–8.

64. Kumar GK, Abidullah M, Elbadawi L, Dakhil S, Mawardi H. Epidemiological profile and clinical characteristics of oral potentially malignant disorders and oral squamous cell carcinoma: A pilot study in Bidar and Gulbarga Districts, Karnataka, India. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2019;23:90–6.
65. Aqeel R, Aslam Z, Amjad Aneela, Asghar F, Tayyab T. Examine the Prevalence of Oral Squamous Cell Carcinoma also Determine the Risk Factors and Causes of Improper Diagnosis. *P J M H S.* 2019;13:833–5.
66. Nigudkar R, Chaudhary M, Gawande M, Patil S, Hande A, Kanthale L. Incidence of tobacco chewing in families of patients with oral squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Investig J.* 2016;5:513–5.
67. Alharbi F, Quadri MFA. Individual and integrated effects of potential risk factors for oral squamous cell carcinoma: A hospital-based case-control study in Jazan, Saudi Arabia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19:791–6.
68. Singh AK, Chauhan R, Anand K, Singh M, Das SR, Sinha AK. Prevalence and Risk Factors for Oral Potentially Malignant Disorders in Indian Population. *J Pharm Bioallied Sci.* 2021;13:S398–401.
69. Asektar M, Sapra G, Taufiq S, Agrawal A. Prevalence of oral squamous cell carcinoma in Bareilly Region: A seven year institutional study. *J Exp Ther Oncol.* 2018;12:323–30.
70. Idris AM, Vani N V., Saleh S, Tubaigy F, Alharbi F, Sharwani A, et al. Relative frequency of oral malignancies and oral precancer in the biopsy service of Jazan Province, 2009-2014. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17:519–25.
71. Aswani E, Cheena S. The Incidence of Squamous Cell Carcinoma and Its Variants in An Outpatient Population Visiting A Dental College. *Int J Pharm Res.* 2020;13:1496–503.
72. Edirisinghe ST, Weerasekera M, De Silva DK, Liyanage I, Niluka M, Madushika K, et al. The Risk of Oral Cancer among Different Categorise

- Tobacco Smoking Exposure in Sri Lanka. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2022;23:2929–35.
73. Kommalapati R, Rajendra AB, Kattappagari K, Kantheti L, Poosarla C, Baddam VR. Tobacco Related Oral Lesions in South Indian Industrial Workers. *J Orofac Sci.* 2021;13:28–32.
 74. Beena VT, Binisree SS, Ayswarya T, Paikkadan I, Padmakumar SK, Sivakumar R. Oral Squamous Cell Carcinoma in Patients Younger than 40 Years: A 10 Year Retrospective Study. *Int J Sci Stud.* 2016;4:150–3.
 75. Swetha V, Santhanam A, Kumar Pandurangan K. Mucosal Lesions Associated with Tobacco Use-A Retrospective Study. *Int J Dentistry Oral Sci.* 2019;4:25–9.
 76. Thiruppathy M, Pavani D, Kumar K, Amaldas J, Narayanan S. Oral Mucosal Lesions among Tobacco Users in Chennai, Tamil Nadu:A cross sectional study. *Indian J Public Health Res Dev.* 2019;10:1026–30.
 77. Shetty P, Khargekar NC, Debnath A, Khargekar NR, Srivastava BK, Hakeen NEF. Determinants of tobacco use and prevalence of oral precancerous lesions in cab drivers in Bengaluru city, India. *Int J Prev Med.* 2017;8:100–3.
 78. Lee YC, Young CK, Chien HT, Chin SC, Iandelli A, Liao CT, et al. Characteristics and outcome differences in male and female oral cavity cancer patients in Taiwan. *Medicine.* 2021;100:27674–80.
 79. Peterson LA, Bellile EL, Wolf GT, Virani S, Shuman AG, Taylor JMG, et al. Cigarette use, comorbidities, and prognosis in a prospective head and neck squamous cell carcinoma population. *Head Neck.* 2016;38:1810–20.
 80. Tandon P, Dadhich A, Saluja H, Bawane S, Sachdeva S. The prevalence of squamous cell carcinoma in different sites of oral cavity at our Rural Health Care Centre in Loni, Maharashtra – a retrospective 10-year study. *Contemp Oncol.* 2017;2:178–83.

81. Yan L, Chen F, Liu F, Qiu Y, Wang J, Wu J, et al. Differences in modifiable factors of oral squamous cell carcinoma in the upper and lower of oral fissure. *Oncotarget*. 2017;8:75094–101.
82. da Silva Souto AC, Vieira Heimlich F, Lima de Oliveira L, Bergmann A, Dias FL, Spíndola Antunes H, et al. Epidemiology of tongue squamous cell carcinoma: A retrospective cohort study. *Oral Dis*. 2023;29:402–10.
83. Senapati SN, Samanta DR, Avinash A, Parida M, Mohanty SN, Bhuyan SK, et al. Clinicopathological Profile of Oral Squamous Cell Carcinoma in Eastern India. *J Clin Diagnostic Res*. 2021;15:XC05–8.
84. Capote-Moreno A, Brabyn P, Muñoz-Guerra MF, Sastre-Pérez J, Escorial-Hernandez V, Rodríguez-Campo FJ, et al. Oral squamous cell carcinoma: epidemiological study and risk factor assessment based on a 39-year series. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2020;49:1525–34.
85. Shahidi N, Lotfi A. Epidemiology and clinical findings of oral squamous cell carcinoma. *Med J Tabriz Uni Med Sci*. 2022;44:67–71.
86. Santos HB de P, dos Santos TKG, Paz AR, Cavalcanti YW, Nonaka CFW, Godoy GP, et al. Clinical findings and risk factors to oral squamous cell carcinoma in young patients: A 12-year retrospective analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016;21:151–6.
87. Oh LJ, Asher R, Veness M, Smee R, Goldstein D, Gopalakrishna Iyer N, et al. Effect of age and gender in non-smokers with oral squamous cell carcinoma: Multi-institutional study. *Oral Oncol*. 2021;116:105210–5.
88. Wolfer S, Kunzler A, Foos T, Ernst C, Leha A, Schultze-Mosgau S. Gender and risk-taking behaviors influence the clinical presentation of oral squamous cell carcinoma. *Clin Exp Dent Res*. 2022;8:141–51.
89. Al Feghali K, Ghanem A, Burmeister C, Chang S, Ghanem T, Keller C, et al. Impact of smoking on pathological features in oral cavity squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Ther*. 2019;15:582–8.

90. de Brito RT, França Perazzo M, Santos Peixoto T, Weege-Nonaka CF, de Melo Brito Costa EM, Granville-Garcia AF. Perfil de pacientes y factores relacionados con la clasificación clínica del carcinoma de células escamosas en la cavidad oral. *Rev Salud Publica*. 2018;20:221–5.
91. Colares N, Rodrigues DFS, Freitas MO, Dantas TS, Cunha M do PSS, Sousa FB, et al. Smoking history decreases survival in patients with squamous cell carcinoma of the mouth: A retrospective study with 15 years of follow-up. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019;20:1781–7.
92. Andersen AO, Jensen JS, Jakobsen KK, Stampe H, Nielsen KJ, Wessel I, et al. The impact of tobacco smoking on survival of patients with oral squamous cell carcinoma: a population-based retrospective study. *Acta Oncol*. 2022;61:449–58.
93. Sundermann B V., Uhlmann L, Hoffmann J, Freier K, Thiele OC. The localization and risk factors of squamous cell carcinoma in the oral cavity: A retrospective study of 1501 cases. *J CranioMaxillofac Surg*. 2018;46:177–82.
94. Nguyen H, Kitzmiller JP, Nguyen KT, Nguyen CD, Chi Bui T. Oral Carcinoma Associated with Chronic Use of Electronic Cigarettes. *otolaryngol*. 2017;07:1000304–6.
95. Kansky AA, Didanovic V, Dovsak T, Brzak BL, Pelivan I, Terlevic D. Epidemiology of oral mucosal lesions in Slovenia. *Radiol Oncol*. 2018;52:263–6.
96. Sadri G, Mahjub H. Tobacco Smoking and Oral Cancer: A Meta-Analysis. *J Res Health Sci*. 2007;7:18–23.
97. Tatullo M, Gentile S, Paduano F, Santacroce L, Marrelli M. Crosstalk between oral and general health status in e-smokers. *Medicine*. 2016;95:5589–95.
98. Ismail AF, Ghazali AF. Electronic cigarettes and oral health: A narrative review. *Int J Pharma Res*. 2018;10:84–6.

99. Pepper JK, Emery SL, Ribisl KM, Rini CM, Brewer NT. How risky is it to use e-cigarettes? Smokers' beliefs about their health risks from using novel and traditional tobacco products. *J Behav Med.* 2015;38:318–26.
100. Zilleruelo Pozo MJ, Riera Sanz P, Pinto GG. Dispositivos de Administración Electrónica de Nicotina y sus Efectos en los Tejidos Periodontales y la Región Orofacial: Revisión de la Literatura. *Int J Odontostomat.* 2018;12:287–95.
101. Gaur S, Agnihotri R. Health Effects of Trace Metals in Electronic Cigarette Aerosols—a Systematic Review. *Biol Trace Elem Res.* 2019;188:295–315.
102. Ebersole J, Samburova V, Son Y, Cappelli D, Demopoulos C, Capurro A, et al. Harmful chemicals emitted from electronic cigarettes and potential deleterious effects in the oral cavity. *Tob Induc Dis.* 2020;18:41–56.
103. Pisinger C, Dossing M. A systematic review of health effects of electronic cigarettes. *Prev Med.* 2014;69:248–60.
104. Bustamante G, Bin M, Yakovlev G, Yershova K, Le C, Jensen J, et al. Presence of the Carcinogen N'-Nitrosonornicotine in Saliva of E-cigarette Users. *Chem Res Toxicol.* 2018;31:731–8.
105. Javed F, Abduljabbar T, Vohra F, Malmstrom H, Rahman I, Romanos GE. Comparison of Periodontal Parameters and Self-Perceived Oral Symptoms Among Cigarette Smokers, Individuals Vaping Electronic Cigarettes, and Never-Smokers. *J Periodontol.* 2017;88:1059–65.
106. Dusautoir R, Zarcone G, Verrielle M, Garçon G, Fronval I, Beauval N, et al. Comparison of the chemical composition of aerosols from heated tobacco products, electronic cigarettes and tobacco cigarettes and their toxic impacts on the human bronchial epithelial BEAS-2B cells. *J Hazard Mater.* 2021;401:123417–58.
107. Smith DM, Shahab L, Blount BC, Gawron M, Kosminder L, Sobczak A, et al. Differences in exposure to nicotine, tobacco-specific nitrosamines, and

- volatile organic compounds among electronic cigarette users, tobacco smokers, and dual users from three countries. *Toxics*. 2020;8:1–18.
108. Talih S, Balhas Z, Eissenberg T, Salman R, Karaoghlanian N, Hellani A El, et al. Effects of user puff topography, device voltage, and liquid nicotine concentration on electronic cigarette nicotine yield: Measurements and model predictions. *Nicotine Tob Res*. 2015;17:150–7.
 109. Ganapathy V, Manyanga J, Brame L, McGuire D, Sadhasivam B, Floyd E, et al. Electronic cigarette aerosols suppress cellular antioxidant defenses and induce significant oxidative DNA damage. *PLoS One*. 2017;12:0177780–99.
 110. Welz C, Canis M, Schwenk-Zieger S, Becker S, Stucke V, Ihler F, et al. Cytotoxic and Genotoxic Effects of Electronic Cigarette Liquids on Human Mucosal Tissue Cultures of the Oropharynx. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2016;35:343–54.
 111. Ji EH, Sun B, Zhao T, Shu S, Chang CH, Messadi D, et al. Characterization of electronic cigarette aerosol and its induction of oxidative stress response in oral keratinocytes. *PLoS One*. 2016;11:0154447–59.
 112. Wilson C, Tellez Freitas CM, Awan KH, Ajdaharian J, Geiler J, Thirucenthivelan P. Adverse effects of E-cigarettes on head, neck, and oral cells: A systematic review. *J Oral Pathol Med*. 2022;51:113–25.
 113. Singh A, Purohit B, Purohit A. Oral malignancy, oral disorders with malignant potential and their association with smoking and chewing forms of tobacco: A systematic review and meta-analysis. *Popul Med*. 2023;5:1–11.
 114. Bestman EG, Brooks JK, Mostoufi B, Bashirelahi N. What every dentist needs to know about electronic cigarettes. *Gen Dent*. 2021;69:31–5.
 115. Vázquez-Álvarez R, Fernández-González F, Gándara-Vila P, Reboiras-López D, García-García A, Gándara-Rey JM. Correlation between clinical

- and pathologic diagnosis in oral leukoplakia in 54 patients. *Med Oral Patolo Oral Cir Bucal*. 2010;15:832–8.
116. Aghbari SMH, Abushouk AI, Attia A, Elmaraezy A, Menshawy A, Ahmed MS, et al. Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A meta-analysis of 20095 patient data. *Oral Oncol*. 2017;68:92–102.
 117. Raj AT, Sujatha G, Muruganandhan J, Kumar SS, Bharkavi SI, Varadarajan S, et al. Reviewing the oral carcinogenic potential of E-cigarettes using the Bradford Hill criteria of causation. *Transl Cancer Res*. 2020;9:3142–52.
 118. Bullen C, McRobbie H, Thornley S, Glover M, Lin R, Laugesen M. Effect of an electronic nicotine delivery device (e cigarette) on desire to smoke and withdrawal, user preferences and nicotine delivery: Randomised cross-over trial. *Tob Control*. 2010;19:98–103.
 119. Pallagatti S, Sheikh S, Aggarwal A, Gupta D, Singh R, Handa R, et al. Toluidine blue as a Visual Diagnostic Method in Oral Premalignant Lesions. *J Clin Exp Dent*. 2013;5:187–91.
 120. Pop AM, Coroş R, Stoica AM, Monea M. Early diagnosis of oral mucosal alterations in smokers and e-cigarette users based on micronuclei count: A cross-sectional study among dental students. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:13246–55.
 121. Maleki D, Ghojazadeh M, Mahmoudi SS, Mahmoudi SM, Pournaghi-Azar F, Torab A, et al. Epidemiology of oral cancer in Iran: A systematic review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16:5427–32.
 122. Jovanovic A, Schulten EAJM, Kostense PJ, Snow GB, Van Der Waap I, Van Der Waal I. Tobacco and alcohol related to the anatomical site of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*. 1993;22:459–62.

123. Dhanuthai K, Rojanawatsirivej S, Thosaporn W, Kintarak S, Subarnbhesaj A, Darling M, et al. Oral cancer: A multicenter study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2018;23:23–9.
124. O’Sullivan B, Brierley J, Byrd D, Bosman F, Kehoe S, Kossary C, et al. The TNM classification of malignant tumours—towards common understanding and reasonable expectations. *Lancet Oncol*. 2017;18:849–51.
125. Richards D. GRADING -- levels of evidence. *Evid Bases Dent*. 2009;10:24–5.

12. ANEXOS

Tabla 1: resumen de las búsquedas de cada una de las bases de datos consultadas.

Base de datos	Búsqueda	Número de artículos	Fecha
Pubmed	((("oral squamous cell carcinoma"[All Fields] OR "intraoral squamous cell carcinoma"[All Fields] OR "mouth squamous cell carcinoma"[All Fields] OR "buccal squamous cell carcinoma"[All Fields] OR "oral cavity squamous cell carcinoma"[All Fields] OR "oral precancerous lesions"[All Fields]) AND ("epidemiology"[MeSH Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "prevalence"[All Fields] OR "prevalence"[MeSH Terms] OR "prevalance"[All Fields] OR "prevalences"[All Fields] OR "prevalence s"[All Fields] OR "prevalent"[All Fields] OR "prevalently"[All Fields] OR "prevalents"[All Fields] OR ("epidemiologies"[All Fields] OR "epidemiology"[MeSH Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "epidemiology"[MeSH Terms] OR "epidemiology s"[All Fields])) AND ("tobacco"[MeSH Terms] OR "tobacco"[All Fields] OR "tobacco products"[MeSH Terms] OR ("tobacco"[All Fields] AND "products"[All Fields]) OR "tobacco products"[All Fields] OR "tobaccos"[All Fields] OR "tobacco s"[All Fields] OR ("smoker s"[All Fields] OR "smokers"[MeSH Terms] OR "smokers"[All Fields] OR "smoker"[All Fields]) OR ("electronic nicotine delivery systems"[MeSH Terms] OR ("electronic"[All Fields] AND "nicotine"[All Fields] AND "delivery"[All Fields] AND "systems"[All Fields]) OR "electronic nicotine delivery systems"[All Fields] OR "e cigarette"[All Fields]) OR "electronic cigarette"[All Fields])) AND ((ft[Filter]) AND (2016:2022/12[pdat])) Filters: Full text, from 2016 - 2022/12	140	05.04.23
Scopus	(TITLE-ABS-KEY ("Oral squamous cell carcinoma" OR " intraoral squamous cell carcinoma" OR " mouth squamous cell carcinoma" OR "buccal squamous cell carcinoma" OR "oral cavity squamous cell carcinoma" OR "oral precancerous lesions") AND TITL-ABS-KEY (prevalence OR epidemiology) AND TITLE-ABS-KEY (tobacco OR smokers OR "e-cigarette" OR "electronic cigarette")) AND PUBYEAR > 2015 AND PUBYEAR < 2023.	153	12.04.23
Web of Science	((TS= ((" oral squamous cell carcinoma" OR "intraoral squamous cell carcinoma" OR "mouth squamous cell carcinoma" OR "buccal squamous cell carcinoma" OR "oral cavity squamous cell carcinoma" OR "oral precancerous lesions")) AND TS=((prevalence OR epidemiology))) AND TS=((tobacco OR smokers OR "ecigarette" OR "electronic cigarette")) and 2022 or 2021 or 2019 or 2020 or 2018 or 2017 or 2016 (Publication Years).	105	19.04.23

Tabla 2: Características de los estudios incluidos.

		Tipo de estudio	N° total de pacientes con COCE	N° de fumadores	Edad	Variable(s) extraída(s)
Estudios-Cigarrillos Combustibles	Al-Jamaei y cols. 2021 (10)	Retrospectivo	3351	2227	20 - ≥ 75	-Prevalencia del hábito de fumar
	Santos y cols. 2016 (86)	Retrospectivo	76	10	22 – 45	-Prevalencia del hábito de fumar
	Oh y cols. 2021 (87)	Retrospectivo	3379	1813	≤ 70 - ≥70	-Prevalencia del hábito de fumar
	Kansky y cols. 2018 (95)	Transversal	9	9	25 – 92	-Prevalencia del hábito de fumar -Prevalencia de lesiones precancer.
	Wolfer y cols. 2019 (88)	Retrospectivo	308	105	35 - 93	-Prevalencia del hábito de fumar
	Feghali y cols. 2019 (89)	Ambispectivo	163	108	≤ 50 - ≥ 50	-Prevalencia del hábito de fumar -Localización del COCE -Grado de diferenciación y estado
	Brito y cols. 2018 (90)	Transversal	279	105	27 - 94	-Prevalencia del hábito de fumar
	Colares y cols. 2020 (91)	Retrospectivo	204	136	≤ 65 - ≥ 65	-Prevalencia del hábito de fumar -Localización del COCE -Grado de diferenciación y estado
	Emerick y cols. 2020 (26)	Retrospectivo	80	62	40 - 90	-Prevalencia del hábito de fumar
	Xu y cols. 2019 (12)	Retrospectivo	2443	988	≤ 40 - ≥ 75	-Prevalencia del hábito de fumar
	Anderson y cols. 2022 (92)	Retrospectivo	1717	1138	56,5 – 71,3	-Prevalencia del hábito de fumar -Localización del COCE -Grado de diferenciación y estado
	Sundermann y cols. 2018 (93)	Retrospectivo	1501	913	20 - 98	-Prevalencia del hábito de fumar
Tenore y cols. 2020 (18)	Caso y control	239	136	≤ 50 - ≥ 80	-Prevalencia del hábito de fumar	
Estudios-Cigarrillos Electrónicos	Nguyen y cols. 2017 (94)	Serie de casos	2	2	59 - 66	-Prevalencia del hábito de fumar -Localización del COCE
	Bardellini y cols. 2017 (41)	Caso y control	0	45	36 - 66	-Prevalencia del hábito de fumar -Prevalencia de lesiones precancer.

Lesiones precancer. = Lesiones precancerosas

Guía Prisma 2023

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
TÍTULO			
Título	1	Identifique la publicación como una revisión sistemática.	Portada
ABSTRACT			
Resumen estructurado	2	Vea la lista de verificación para resúmenes estructurados de la declaración PRISMA	1,3
INTRODUCCIÓN			
Justificación	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente.	21,22
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de los objetivos o las preguntas que aborda la revisión.	24
MÉTODOS			
Criterios de elegibilidad	5	Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión y cómo se agruparon los estudios para la síntesis.	27
Fuentes de información	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otros recursos de búsqueda o consulta para identificar los estudios. Especifique la fecha en la que cada recurso se buscó o consultó por última vez.	27-29
Estrategia de búsqueda	7	Presente las estrategias de búsqueda completas de todas las bases de datos, registros y sitios web, incluyendo cualquier filtro y los límites utilizados.	27-29
Proceso de selección de los estudios	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumple con los criterios de inclusión de la revisión, incluyendo cuántos autores de la revisión cribaron cada registro y cada publicación recuperada, si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso	29
Proceso de extracción de los datos	9	Indique los métodos utilizados para extraer los datos de los informes o publicaciones, incluyendo cuántos revisores recopilaron datos de cada publicación, si trabajaron de manera independiente, los procesos para obtener o confirmar los datos por parte de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	29
Lista de los datos	10a	Enumere y defina todos los desenlaces para los que se buscaron los datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio del desenlace (por ejemplo, para todas las escalas de medida, puntos temporales, análisis) y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir los resultados que se debían recoger.	30-31
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación). Describa todos los supuestos formulados sobre cualquier información ausente o incierta.	30
Evaluación del riesgo de sesgo	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo estudios individuales de los estudios incluidos, incluyendo detalles de las herramientas utilizadas, cuántos autores de la revisión evaluaron cada estudio y si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	30-31
Medidas del efecto	12	Especifique, para cada desenlace, las medidas del efecto (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados.	31
Métodos de síntesis	13a	Describa el proceso utilizado para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabulando las características de los estudios de intervención y comparándolas con los grupos previstos para cada síntesis).	29-31
	13b	Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentación o síntesis, tales como el manejo de los datos perdidos en los estadísticos de resumen o las conversiones de datos.	
	13c	Describa los métodos utilizados para tabular o presentar visualmente los resultados de los estudios individuales y su síntesis.	29-31
	13d	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique sus elecciones. Si se ha realizado un meta-análisis, describa los modelos, los métodos para identificar la presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística, y los programas informáticos utilizados.	31
	13e	Describa los métodos utilizados para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (por ejemplo, análisis de subgrupos, meta-regresión)	

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
	13f	Describa los análisis de sensibilidad que se hayan realizado para evaluar la robustez de los resultados de la síntesis.	
Evaluación del riesgo de sesgo	14	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una síntesis (derivados de los sesgos en las publicaciones).	
Evaluación de la certeza de la evidencia	15	Describa los métodos utilizados para evaluar la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace.	
RESULTADOS			
Selección de los estudios	16a	Describa los resultados de los procesos de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo (ver figura 1).	33-35
	16b	Describa los resultados de los procesos de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo.	34-35
Características de los estudios	17	Cite cada estudio incluido y presente sus características.	35-37
Riesgo de sesgo	18	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios individuales incluidos	37-39
Resultados de los estudios individuales	19	Presente, para todos los desenlaces y para cada estudio: a) los estadísticos de resumen para cada grupo (si procede) y b) la estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza), idealmente utilizando tablas estructuradas o gráficos.	40-45
Resultados de la síntesis	20a	Para cada síntesis, resuma brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.	40-45
	20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se ha realizado un meta-análisis, presente para cada uno de ellos el estimador de resumen y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto.	
	20c	Presente los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.	
	20d	Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados.	
Sesgos en la publicación	21	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de los sesgos en las publicaciones) para cada síntesis evaluada.	
Certeza de la evidencia	22	Presente las evaluaciones de la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace evaluado.	
DISCUSION			
Discusión	23a	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias.	47-53
	23b	Argumente las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión.	53-54
	23c	Argumente las limitaciones de los procesos de revisión utilizados.	53-54
	23d	Argumente las implicaciones de los resultados para la práctica, las políticas y las futuras investigaciones.	54
OTRA INFORMACIÓN			
Registro y protocolo	24a	Proporcione la información del registro de la revisión, incluyendo el nombre y el número de registro, o declare que la revisión no ha sido registrada.	

	24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo, o declare que no se ha redactado ningún protocolo.	
	24c	Describa y explique cualquier enmienda a la información proporcionada en el registro o en el protocolo.	
Financiación	25	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión	
Conflicto de intereses	26	Declare los conflictos de intereses de los autores de la revisión.	
Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	27	Especifique qué elementos de los que se indican a continuación están materiales disponibles al público y dónde se pueden encontrar: plantillas de formularios de extracción de datos, datos extraídos de los estudios incluidos, datos utilizados para todos los análisis, código de análisis, cualquier otro material utilizado en la revisión.	

**RISK OF DEVELOPMENT OF ORAL SQUAMOUS CELL CANCER IN PATIENTS
SMOKING COMBUSTIBLE CIGARETTES VS. ELECTRONIC CIGARETTES.
SYSTEMATIC REVIEW**

Authors:

Bouchra El Helou¹, Inés Roger Laparra²

¹ 5th year student of the Dentistry degree at the European University of Valencia, Valencia, Spain.

² Professor, Faculty of Health Sciences, Department of Dentistry, Universidad Europea de Valencia, Valencia, Spain.

Corresponding and reprints author:

Inés Roger Laparra

Paseo Alameda 7, Valencia

46010, Valencia

Ines.roger@universidadeuropea.es

Abstract

Introduction: The presence of toxic substances combined with reduced carcinogenic potential suggest that prolonged use of electronic cigarettes is associated with a lower risk of developing oral squamous cell carcinoma (OSCC) comparing to combustible cigarettes.

Aim: To compare the risk of developing OSCC in both groups of smokers by specifically studying the prevalence of combustible or electronic cigarette smoking in patients diagnosed with OSCC, the prevalence of precancerous lesions in both groups of smokers, and the characteristics of OSCC in terms of location, degree of differentiation, and stage.

Methods: An electronic research was performed in Pubmed, Scopus and Web of Science databases on the risk of OSCC in smokers of combustible or electronic cigarettes until December 2022.

Results: Of 400 potentially eligible articles, 15 met the inclusion criteria: 13 studies on combustible cigarettes and 2 on electronic cigarettes. In the combustible cigarette group, the mean smoking prevalence in patients with OSCC was 56.38% with a prevalence of precancerous lesions of 2.50%, frequently located on the floor of the mouth (48%) and tongue (33.10%), of size and invasion grade T1-T2 (55.30%), without adenopathy N0 (55.10%) with low prevalence of metastases (0.14%) and mainly in early stages I-II (43.28%). For the electronic cigarette group, the mean prevalence of smoking in patients with OSCC was 4.26% with a prevalence of precancerous lesions of 2.20%, located on the tongue (50%) and lower lip (50%).

Discussion: Despite certain limitations, electronic cigarettes present a lower risk of developing OSCC compared to conventional cigarettes. Both cigarettes show a similar prevalence of precancerous lesions, with the tongue as a common and frequent location. In smokers of combustible cigarettes, a higher number of cases are predominantly observed in early stages of tobacco-related disease.

Key Words: *Oral squamous cell carcinoma, precancerous lesions, electronic cigarette, combustible cigarette, smoking, prevalence.*

Introduction

The term oral cavity cancer (OCC) involves malignant tumors of the oral mucosa, oropharynx and tongue and represents the eighth leading cause of cancer-related death worldwide (1). More than 90% of BCC cases arise in squamous tissues and are therefore widely referred as oral squamous cell carcinoma (OSCC) (2). OSCC usually affects patients in the fifth and sixth decades of life and its most frequent location is usually the tongue, floor of the mouth and gingiva. The clinical manifestations of OSCC can change from a white or red spot, a lump, or an ulcerated area with raised, indurated margins (3). In addition, OSCC can be the advanced form of precancerous lesions such as leukoplakia, erythroplakia, erythroleukoplakia, oral submucous fibrosis or oral lichen planus that potentially transform into OSCC (3). Tobacco plays a crucial role in the carcinogenesis of the oral cavity. Toxic components of combustible cigarette smoke are directly related to the development of OSCC (4). In order to reduce the burden of smoking, electronic cigarettes emerge as devices to aid cessation of tobacco addiction widely popular among young adults. Growing evidence shows that electronic cigarette vapor is not inert and can lead to harmful effects (5). There are several systemic reviews highlighting the toxic and carcinogenic effect of combustible or electronic cigarettes and their relationship to the increased prevalence of OSCC (6–9). However, there is no systematic review that compares the differences in the risk of developing OSCC observed in both types of smokers and its characteristics in terms of location, degree of differentiation, and stage.

The aim of the present review was to systematically review the following question: Do electronic cigarette smokers have a lower risk of developing oral squamous cell carcinoma than smokers of combustible cigarettes? To do so, we generally assessed the risk of developing OSCC in both groups of smokers by specifically studying the prevalence of combustible or electronic cigarette smoking in patients diagnosed with OSCC, the prevalence of precancerous lesions, and the location, degree of differentiation, and status of OSCC.

Material and Methods

The present systematic review was conducted according to the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analysis) guideline statement (10).

- PICO question:

The study question was constructed according to the structured PICO question:

P (Population): Patients with OSCC or precancerous lesions.

I (Intervention/Exposure): Patients smoking electronic cigarettes.

C (Comparison): Patients smoking combustible cigarettes.

O (Outcomes):

- O1: Prevalence of combustible or electronic cigarette smoking in patients with a diagnosis of OSCC.
- O2: Prevalence of precancerous lesions in smokers of combustible or electronic cigarettes.
- O3: Location of OSCC.
- O4: Degree of differentiation and status of OSCC.

- Eligibility criteria:

The inclusion criteria were:

- Study design: randomized controlled clinical trials, prospective and retrospective cohort studies, case series, cross-sectional studies. Studies on humans. Publications in English, or Spanish, from 2016 to December 2022.
- Patient: patients diagnosed with oral squamous cell carcinoma or precancerous lesions.
- Intervention: patients who smoke combustible tobacco or smoke electronic cigarettes.
- Outcomes: studies that will provide data related to the prevalence of combustible or electronic cigarette smoking in patients with OSCC, the location of OSCC, its degree of differentiation and its status, and the prevalence of precancerous lesions.

The exclusion criteria were systematic and bibliographic reviews, case reports, letters or comments to the editor, expert reports, in vitro and animal experimental studies. Studies published more than 6 years ago.

- **Information sources and data research:**

An advanced research was performed in the three aforementioned databases (Pubmed, Scopus and Web of Science) using the following keywords: "oral squamous cell carcinoma", "intraoral squamous cell carcinoma", "mouth squamous cell carcinoma", "buccal squamous cell carcinoma", "oral precancerous lesions", "prevalence", "epidemiology", "tobacco", "smokers", "electronic cigarette", "e-cigarette". The keywords were combined with the AND and OR Boolean operators, also using the "MeSH" terms for Pubmed in order to obtain the best and most focused search results.

The Pubmed search was as follows: (("oral squamous cell carcinoma"[All Fields] OR "intraoral squamous cell carcinoma"[All Fields] OR "mouth squamous cell carcinoma"[All Fields] OR "buccal squamous cell carcinoma"[All Fields] OR "oral cavity squamous cell carcinoma"[All Fields] OR "oral precancerous lesions"[All Fields]) AND ("epidemiology"[MeSH Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "prevalence"[All Fields] OR "prevalence"[MeSH Terms] OR "prevalance"[All Fields] OR "prevalences"[All Fields] OR "prevalence s"[All Fields] OR "prevalent"[All Fields] OR "prevalently"[All Fields] OR "prevalents"[All Fields] OR ("epidemiologies"[All Fields] OR "epidemiology"[MeSH Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "epidemiology"[MeSH Terms] OR "epidemiology s"[All Fields])) AND ("tobacco"[MeSH Terms] OR "tobacco"[All Fields] OR "tobacco products"[MeSH Terms] OR ("tobacco"[All Fields] AND "products"[All Fields]) OR "tobacco products"[All Fields] OR "tobaccos"[All Fields] OR "tobacco s"[All Fields] OR ("smoker s"[All Fields] OR "smokers"[MeSH Terms] OR "smokers"[All Fields] OR "smoker"[All Fields]) OR ("electronic nicotine delivery systems"[MeSH Terms] OR ("electronic"[All Fields] AND "nicotine"[All Fields] AND "delivery"[All Fields] AND "systems"[All Fields]) OR "electronic nicotine delivery systems"[All Fields] OR "e cigarette"[All Fields]) OR "electronic cigarette"[All Fields])) Filters: Full text, from 2016 - 2022/12.

In order to identify any eligible studies that the initial search might have missed, a review of the references provided in the bibliography of each of the studies was performed. Alternatively, a cross search for articles possibly relevant to the analysis was conducted. Duplicate studies were eliminated from the review.

- **Search Strategy:**

A three-stage selection process was carried out. The selection of studies was carried out by a reviewer (BEH). The first stage consists of a filtering process by titles in order to eliminate irrelevant publications. The second stage includes screening based on abstracts and selection according to type of study, type of cigarettes, number of patients and outcome variables. The third stage involves reading the full text and the data extraction procedure using a previously established data collection form to reaffirm the eligibility of the studies.

- **Data extraction:**

The following information was collected from the studies and arranged in tables according to the type of tobacco (combustible cigarettes or electronic cigarettes): authors with year of publication, type of study (retrospective study, prospective, case series), number of patients, age of patients, prevalence of combustible or electronic cigarette smoking in patients with OSCC (in percentage), location of OSCC (floor of mouth, gingival tissue, lips, tongue, palate, retromolar region, and alveolar ridge), anatomical extension of OSCC (according to TNM classification), stage of OSCC (I, II, III, IV), and prevalence of precancerous lesions (in percentage).

- **Quality and risk of bias assessment:**

The risk of bias assessment was examined by a single reviewer (BEH) in order to assess the methodological quality of the included articles. The quality of cohort, cross-sectional and case-control studies was assessed using the Newcastle-Ottawa scale (11) such that publications are considered as:

- "Low risk of bias" publications: when the score is > 6 .
- "High risk of bias" publications: when the score is ≤ 6 .

The quality of case series studies was assessed using the MOGA scale.

- **Data synthesis:**

In order to summarize and compare the variables of the results among the various studies, the values obtained for each of the variables were pooled and their proportion was calculated according to the study group. Since the proportions found in the studies examined come from different sample sizes, it was essential to

calculate the weighted mean in order to obtain more representative results. A meta-analysis could not be performed due to the absence of randomized studies contrasting both groups of cigarettes.

Results:

Study Selection:

A total of 400 articles were obtained from the initial search process: Medline - Pubmed (n= 140), Web of Science (n= 105) and SCOPUS (n= 153). In addition, 2 additional studies were obtained through manual search by consulting the reference list and primary sources. Of these publications, 51 were detected by screening by titles and abstracts as possibly eligible articles. Subsequently, full-text articles were obtained and thoroughly reviewed. Thereafter, 15 articles were included in the present systematic review as they met the inclusion criteria (Fig. 1).

Study characteristics:

Of the 15 articles included in the present review, 13 articles described the prevalence of combustible or electronic cigarette smoking in patients diagnosed with OSCC (12–24), 1 compared the prevalence of oral, precancerous, and OSCC lesions in combustible cigarette smokers and nonsmokers (25), and 1 compared the prevalence of oral, precancerous, and OSCC lesions between former combustible cigarette smokers and electronic cigarette smokers (5). 9 articles were retrospective studies (12–15,18–20,22,23), 1 article was an ambispective study (16), 2 cross-sectional studies (17,25), 2 case-control studies (5,21), and 1 case series (24). A total of 7797 smoking patients were evaluated: 7750 combustible cigarette smokers and 47 electronic cigarette smokers (Table 1).

Risk of bias:

For the nonrandomized observational studies without a control group, 7 were considered as low risk of bias and 5 as high risk (Fig. 2). For the nonrandomized observational studies with a control group, a high risk of bias was considered in the 2 studies (Fig. 3). For the case series study a high risk of bias was considered due to the nature of the study type and its low clinical evidence.

- **Synthesis of results:**

Prevalence of smoking in patients with a diagnosis of OSCC.

In relation to combustible cigarettes, 13 studies provide data on the prevalence of combustible cigarette smoking in patients diagnosed with OSCC (12–23,25). The mean prevalence of combustible cigarette smoking was 56.38%. Regarding electronic cigarettes, 2 studies provide data on the prevalence of electronic cigarette smoking in patients diagnosed with OSCC (5,24). The mean prevalence of electronic cigarette smoking was 4.26% (Table 2).

Prevalence of precancerous lesions

Regarding the group of combustible cigarette smokers, the prevalence of precancerous lesions was evaluated in 1 study (25). Leukoplakia and lichen planus were the premalignant lesions recorded in this type of smokers with a prevalence of 1% and 1.5%, respectively, and with a total prevalence of 2.50%. In relation to the group of electronic cigarette smokers, the prevalence of precancerous lesions was assessed in 1 study (5). Leukoplakia was the premalignant lesion found in this type of smokers with a prevalence of 2.20%.

Localization of COCE in smokers of combustible and electronic cigarettes.

Three studies provided data on the location of OSCC in patients smoking combustible cigarettes (16,18,19) and one in patients smoking electronic cigarettes (24). In the group of combustible cigarette smokers, 6 different locations of OSCC were detected: the tongue, floor of the mouth, alveolar ridge, retromolar trigone, palate, and gingival tissue. The most frequent location was the floor of the mouth (48%) followed by the tongue (33.10%). In the group of electronic cigarette smokers, 2 locations of OSCC were found: the tongue (50%) and the vermilion of the lower lip (50%) (Table 3).

Degree of differentiation and ECOC status

Three studies provided data on the degree of differentiation and stage of OSCC in patients who smoke combustible cigarettes (16,18,19). Clinically, in this type of smokers, 55.30% of oral tumors were of size and depth invasion grade T1-T2 and 29.50% were of size T3-T4. Regarding the extension of the malignant tumor to adjacent lymph nodes, 55.10% of the diagnosed tumors had no adenopathy (N0) and 33% showed adenopathy (N+: N1, N2, N3). A low prevalence of distant metastases (0.14%) was observed in these patients. In addition, 43.28% of the cases were in

early stages: 26.06% belonged to stage I and 17.22% corresponded to stage II. However, 37.65% of the cases were in advanced stages: 15.76% were classified as stage III and 21.89% as stage IV (Table 4).

Discussion:

A meta-analysis could not be performed due to the absence of randomized studies contrasting both groups of cigarettes, so the results were focused toward a descriptive study of the variables.

Prevalence of smoking in patients with a diagnosis of OSCC

The results of this systematic review demonstrate a significantly lower prevalence of electronic cigarette smoking compared to combustible cigarettes in the OSCC patient group. These results are in agreement with those reported in other systematic reviews (6–9). De Morais et al. (6) and Mello et al. (7) reported that the prevalence of combustible cigarette smoking among young adults with OSCC ranged from 9.015% to 85.7%, emphasizing the role of smoking in the etiology of OSCC. On the other hand, Ralho et al. (9) and Flach et al. (8) revealed that, although electronic cigarettes are toxic, they are still less harmful than conventional cigarettes. These results could be attributed to the fact that electronic cigarettes involve less exposure to toxic substances such as nitrosamines and volatile organic compounds and less cellular cytotoxicity compared to smokers of combustible cigarettes. However, the reduction of cellular antioxidant defenses, cell viability and cell survival, as well as the increased rates of apoptosis, necrosis and DNA damage caused by electronic cigarette aerosols cannot be ignored (8,9). However, one limitation of the study should be taken into account, and that is e-cigarette users are mainly young adults, while the development of OSCC is linked to older ages. (3,9).

Prevalence of precancerous lesions

The results of the present systematic review reveal that there are no significant differences in the prevalence of precancerous lesions between electronic cigarette and combustible smokers. These results are in concordance with those found in other systematic reviews (26,27). Wilson et al. (26) Singh et al. (27) highlighted the association between smoking and the occurrence of potentially malignant lesions and stated that there is no guarantee that users will not develop precancerous lesions or even OSCC when switching from smoking to vaping. These findings could be due to persistent local irritation caused by the toxic components contained in the smoke of

both types of cigarettes. Such irritation triggers pathological reactions at the level of the oral mucosa and consequently leads to accelerated proliferation and altered cell morphology that increase the risk of developing precancerous lesions (28).

Location of OSCC in smokers of combustible and electronic cigarettes.

The results of the present study reveal a more or less similar location of the OSCC between smokers of electronic and combustible cigarettes, with the tongue being a frequent and common location in both groups. These results are compatible with those found in other systematic reviews (2,6). De Morais et al. (6) and Maleki et al. (2) reported that the tongue was the site most involved in OSCC in smokers. In contrast, Shenoi et al. (29) showed that the mandibular alveolus and oral mucosa were the most frequent sites. The reason why the tongue and the floor of the mouth represent recurrent sites for OSCC is due to the fact that carcinogenic components are mixed with saliva and tend to accumulate in the lower part of the mouth which is covered by a thin, non-keratinized mucosa that provides less protection against carcinogenic components (30).

Degree of differentiation and the status of OSCC.

The results of this systematic review reveal that most cases of OSCC diagnosed in combustible cigarette smokers had a size and depth invasion grade T1-T2, no adenopathy N0 along with a low prevalence of distant metastases M1, with the majority being in early stages (I and II). In agreement with these results, the systematic review published by Maleki et al. (2) stated that 75% of the cases of OSCC in smokers of combustible cigarettes were in early stages I-II. In contrast, De Morais et al. (6) and Shenoi et al. (29) reported a high proportion of combustible cigarette smoking patients diagnosed with OSCC at advanced stages III and IV. These results could be attributed to the negative relationship between tumor grade and age of affected patients, so that older age is associated with an earlier stage due to the slower cellular metabolism and replication of damaged DNA (2). In addition, better knowledge about oral cancer, as well as the ease of access to health services available in developed countries allow early detection of OSCC (6). Despite the limitations, electronic cigarettes present less risk of developing OSCC than combustible cigarettes, with a similar prevalence of precancerous lesions, the tongue as a common and frequent location among both groups, and a predominance of early stages in combustible cigarette smokers. However, the current evidence is limited

due to the lack of clinical studies on electronic cigarettes and the variability of smoking duration.

References:

1. Franco T, Trapasso S, Puzzo L, Allegra E. Electronic Cigarette: Role in the Primary Prevention of Oral Cavity Cancer. *Clin Med Insights Ear Nose Throat*. 2016;9:7–12.
2. Maleki D, Ghojzadeh M, Mahmoudi SS, Mahmoudi SM, Pournaghi-Azar F, Torab A, et al. Epidemiology of oral cancer in Iran: A systematic review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16:5427–32.
3. Ford PJ, Rich AM. Tobacco Use and Oral Health. *Addiction*. 2021;116:3531–40.
4. Khowal S, Wajid S. Role of Smoking-Mediated molecular events in the genesis of oral cancers. *Toxicol Mech Methods*. 2019;29:665–85.
5. Bardellini E, Amadori F, Conti G, Majorana A. Oral mucosal lesions in electronic cigarettes consumers versus former smokers. *Acta Odontol Scand*. 2018;76:226–8.
6. de Moraes EF, Mafra RP, Gonzaga AKG, de Souza DLB, Pinto LP, da Silveira ÉJD. Prognostic Factors of Oral Squamous Cell Carcinoma in Young Patients: A Systematic Review. *J Oral and Maxillofac Surg*. 2017;75:1555–66.
7. Mello FW, Melo G, Pasetto JJ, Silva CAB, Warnakulasuriya S, Rivero ERC. The synergistic effect of tobacco and alcohol consumption on oral squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2019;23:2849–59.
8. Flach S, Maniam P, Manickavasagam J. E-cigarettes and head and neck cancers: A systematic review of the current literature. *Clin Otolaryngol*. 2019;44:749–56.
9. Ralho A, Coelho A, Ribeiro M, Paula A, Amaro I, Sousa J, et al. Effects of Electronic Cigarettes on Oral Cavity: A Systematic Review. *J Evid Based Dent Pract*. 2019;19:101318–39.
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Int J Surg*. 2010;8:336–41.

11. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2010;25:603–5.
12. Al-Jamaei AAH, Van Dijk BAC, Helder MN, Forouzanfar T, Leemans CR, Mde Visscher JGA. A population-based study of the epidemiology of oral squamous cell carcinoma in the Netherlands 1989-2018, with emphasis on young adults. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2021;51:18–26.
13. Santos HB de P, dos Santos TKG, Paz AR, Cavalcanti YW, Nonaka CFW, Godoy GP, et al. Clinical findings and risk factors to oral squamous cell carcinoma in young patients: A 12-year retrospective analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016;21:151–6.
14. Wolfer S, Kunzler A, Foos T, Ernst C, Leha A, Schultze-Mosgau S. Gender and risk-taking behaviors influence the clinical presentation of oral squamous cell carcinoma. *Clin Exp Dent Res.* 2022;8:141–51.
15. Oh LJ, Asher R, Veness M, Smee R, Goldstein D, Gopalakrishna Iyer N, et al. Effect of age and gender in non-smokers with oral squamous cell carcinoma: Multi-institutional study. *Oral Oncol.* 2021;116:105210–5.
16. Al Feghali K, Ghanem A, Burmeister C, Chang S, Ghanem T, Keller C, et al. Impact of smoking on pathological features in oral cavity squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Ther.* 2019;15:582–8.
17. de Brito RT, França Perazzo M, Santos Peixoto T, Weege-Nonaka CF, de Melo Brito Costa EM, Granville-Garcia AF. Perfil de pacientes y factores relacionados con la clasificación clínica del carcinoma de células escamosas en la cavidad oral. *Rev Salud Publica.* 2018;20:221–5.
18. Colares N, Rodrigues DFS, Freitas MO, Dantas TS, Cunha M do PSS, Sousa FB, et al. Smoking history decreases survival in patients with squamous cell carcinoma of the mouth: A retrospective study with 15 years of follow-up. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019;20:1781–7.
19. Andersen AO, Jensen JS, Jakobsen KK, Stampe H, Nielsen KJ, Wessel I, et al. The impact of tobacco smoking on survival of patients with oral squamous cell carcinoma: a population-based retrospective study. *Acta Oncol.* 2022;61:449–58.

20. Sundermann B V., Uhlmann L, Hoffmann J, Freier K, Thiele OC. The localization and risk factors of squamous cell carcinoma in the oral cavity: A retrospective study of 1501 cases. *J CranioMaxillofac Surg.* 2018;46:177–82.
21. Tenore G, Nuvoli A, Mohsen A, Cassoni A, Battisti A, Terenzi V, et al. Tobacco, alcohol and family history of cancer as risk factors of Oral Squamous Cell Carcinoma: Case-control retrospective study. *Appl Sci.* 2020;10:3896–906.
22. Xu Q, Wang C, Li B, Kim K, Li J, Mao M, et al. The impact of age on oral squamous cell carcinoma: A longitudinal cohort study of 2,782 patients. *Oral Dis.* 2019;25:730–41.
23. Emerick C, Magalhães TG, Barki MCLJM, Crescencio LR, Tucci R, Barros EMVB, et al. Sociodemographic and clinicopathological profile of 80 cases of oral squamous cell carcinoma. *J Bras Patol Med Lab.* 2020;56:1–6.
24. Nguyen H, Kitzmiller JP, Nguyen KT, Nguyen CD, Chi Bui T. Oral Carcinoma Associated with Chronic Use of Electronic Cigarettes. *otolaryngol.* 2017;07:1000304–6.
25. Kansky AA, Didanovic V, Dovsak T, Brzak BL, Pelivan I, Terlevic D. Epidemiology of oral mucosal lesions in Slovenia. *Radiol Oncol.* 2018;52:263–6.
26. Wilson C, Tellez Freitas CM, Awan KH, Ajdaharian J, Geiler J, Thirucenthilvelan P. Adverse effects of E-cigarettes on head, neck, and oral cells: A systematic review. *J Oral Pathol Med.* 2022;51:113–25.
27. Singh A, Purohit B, Purohit A. Oral malignancy, oral disorders with malignant potential and their association with smoking and chewing forms of tobacco: A systematic review and meta-analysis. *Popul Med.* 2023;5:1–11.
28. Raj AT, Sujatha G, Muruganandhan J, Kumar SS, Bharkavi SI, Varadarajan S, et al. Reviewing the oral carcinogenic potential of E-cigarettes using the Bradford Hill criteria of causation. *Transl Cancer Res.* 2020;9:3142–52.
29. Sheno R, Devrukhkar V, Chaudhuri, Sharma BK, Sapre SB, Chikhale A. Demographic and clinical profile of oral squamous cell carcinoma patients: A retrospective study. *Indian J Cancer.* 2012;49:21–6.
30. Dhanuthai K, Rojanawatsirivej S, Thosaporn W, Kintarak S, Subarnbhesaj A, Darling M, et al. Oral cancer: A multicenter study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2018;23:23–9.

Funding: None declared.

Conflict of interest: None declared.

Table 1: Characteristics of the included studies.

Study characteristics variables		Combustible cigarettes	Electronic Cigarettes
Study type	Retrospective	9	0
	Ambispective	1	0
	Cross - sectional	2	0
	Case - control	1	1
	Case series	0	1
	Randomized	0	0
N° of patients	Minimum-maximum range	76-3379	2-90
Age	Minimum-maximum range	20-98	36-66
Prevalence of smoking in patients with OSCC.	–	13	2
Prevalence of precancerous lesions	–	1	1
Location of the OSCC	Tongue	3	1
	Floor of the mouth	3	0
	Alveolar Ridge	1	0
	Retromolar Trigone	1	0
	Palate	1	0
	Gum	1	0
	Lower Lip	0	1
	Other/ Unspecified	3	0
TNM clinical classification and OSCC stage	T1-T2-T3-T4	3	0
	N0-N1-N2-N3		
	M0-M1		
	I-II-III-IV		

Table 2: prevalence of combustible or electronic cigarette smoking among patients with a diagnosis of OSCC.

		Total N° of patients with OSCC	N° of smokers	Prevalence %
Studies-Combustible Cigarettes	Al-Jamaei et al. 2021 (12)	3351	2227	66,50%
	Santos et al. 2016 (13)	76	10	13,20%
	Oh et al. 2021 (15)	3379	1813	53,70%
	Kansky et al. 2018 (25)	9	9	100,00%
	Wolfer et al. 2019 (14)	308	105	34,10%
	Feghali et al. 2019 (16)	163	108	66,30%
	Brito et al. 2018 (17)	279	105	37,60%
	Colares et al. 2020 (18)	204	136	66,70%
	Emerick et al. 2020 (23)	80	62	77,50%
	Xu et al. 2019 (22)	2443	988	40,40%
	Anderson et al. 2022 (19)	1717	1138	66,30%
	Sundermann et al. 2018 (20)	1501	913	60,80%
	Tenore et al. 2020 (21)	239	136	56,90%
Weighted Mean			56,38%	
Studies- Electronic Cigarettes	Nguyen et al. 2017 (24)	2	2	100,00%
	Bardellini et al. 2017 (5)	0	45	0,00%
	Weighted Mean			4,26%

Table 3: Location of COCE in combustible cigarette smokers and cigarette smokers.

		Total N° of smokers with OSCC	Tongue	Floor of the mouth	Alveolar ridge	Retromolar Trigone	Palate	Gum	Vermilion of lower lip	Other/ Unspecified
Studies-Combustible Cigarettes	Feghali et al. 2019 (16)	108	54 (50%)	36 (33,30%)	6 (5,60%)	3 (2,80%)	--	--	--	9 (8,30%)
	Colares et al. 2018 (18)	136	53 (39%)	53 (39%)	--	--	18 (13,20%)	--	--	12 (8,80%)
	Andersen et al. 2022 (19)	1138	351(30,80%)	567 (50%)	--	--	--	94 (8,30%)	--	126 (19,30%)
	Weighted Mean		33,10%	48%	0,44%	0,22%	1,58%	6,83%	--	17,40%
Studies-Electronic Cigarettes	Nguyen et al. 2017 (24)	2	1 (50%)	--	--	--	--	--	1 (50%)	--
	Weighted Mean		50%	--	--	--	--	--	50%	--

Table 4: Degree of differentiation and OSCC stage in smokers of combustible cigarettes.

	Total N° of smokers with OSCC	Size and degree of Depth invasion			Adenopathy			Distant Metastasis			Tumor Stage					
		T1-T2	T3-T4	Unsp.	N0	N+ (N1, N2, N3)	No Esp.	M0	M1	Unsp.	I	II	III	IV	Unsp.	
Studies-Combustible Cigarettes	Feghali et al. 2019 (16)	108	66 (61,10%)	42 (38,90%)	--	53 (49,00%)	55 (51,00%)	--	--	--	--	28 (25,90%)	16 (14,80%)	13 (12,00%)	51 (47,20%)	--
	Colares et al. 2018 (18)	136	35 (25,74%)	65 (47,79%)	36 (26,50%)	36 (26,50%)	65 (47,80%)	35 (25,70%)	65 (47,80%)	2 (1,50%)	69 (50,70%)	--	--	--	--	--
	Andersen et al. 2022 (19)	1138	663 (58,20%)	300 (26,40%)	175 (15,40%)	672 (59,10%)	340 (29,80%)	126 (11,10%)	--	--	--	99 (29,20%)	66 (19,50%)	61 (18,00%)	75 (22,10%)	38 (11,20%)
	Weighted Mean		55,30%	29,50%	15,28%	55,10%	33,00%	11,66%	4,70%	0,14%	4,99%	26,06%	17,22%	15,76%	21,89%	9,22%

Unsp. = Unspecified

Fig. 1: PRISMA flowchart of searching and selection process of titles during systematic review

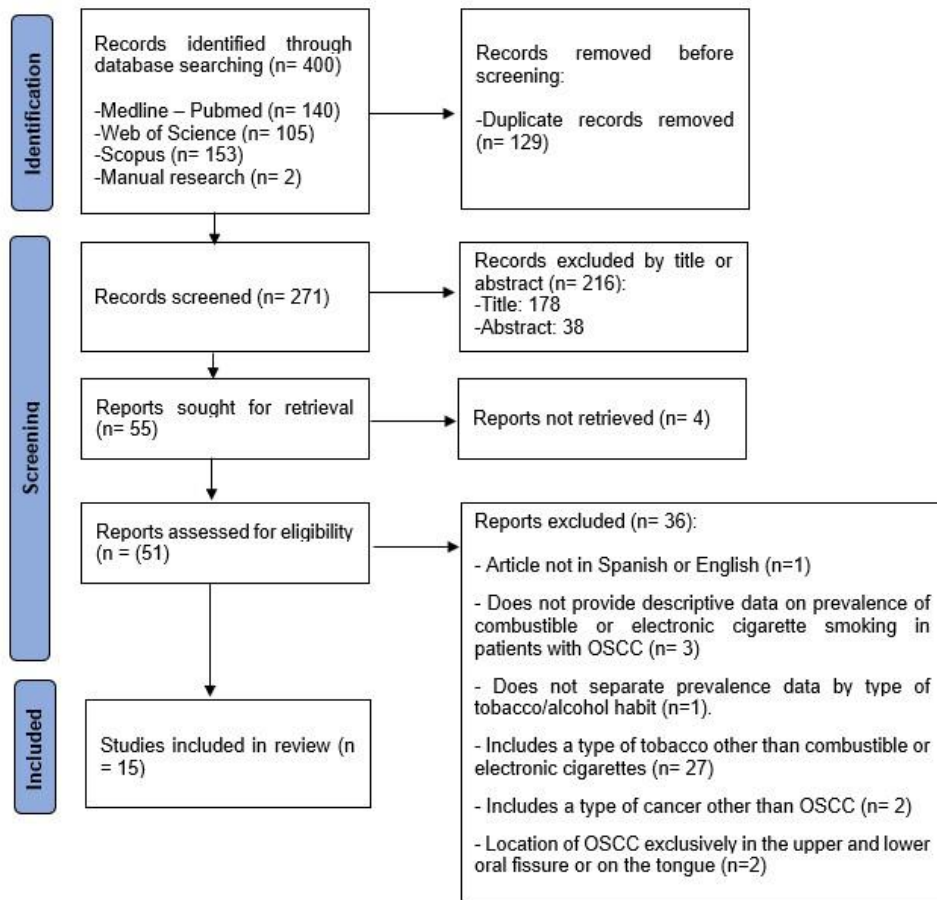


Fig. 2: Measurement of the risk of bias of non-randomized observational studies with the Newcastle-Ottawa scale - observational studies without a control group.

	Representativeness of the exposed cohort	Selection of the non-exposed cohort	Ascertainment of exposure	Demonstration that outcome of interest was not present at start	Comparability of cohorts based on the design or analysis	Comparability for additional factors	Assessment of outcome	Adequacy of follow-up	Drop-out rate	Total
Al-Jamaei et al. 2021 (12)	☆	☆	☆	-	☆	-	☆	☆	-	6
Santos et al. 2016 (13)	☆	☆	☆	-	☆	-	☆	☆	☆	7
Oh et al. 2021 (15)	☆	☆	☆	-	☆	-	☆	☆	☆	7
Kansky et al. 2018 (25)	☆	☆	-	-	☆	-	☆	-	-	4
Wolfer et al. 2022 (14)	☆	☆	☆	-	☆	-	☆	☆	☆	7
Feghali et al. 2019 (16)	☆	☆	☆	-	☆	☆	☆	☆	☆	8
Brito et al. 2018 (17)	☆	☆	☆	-	☆	-	☆	-	-	5
Colares et al. 2019 (18)	☆	☆	☆	-	☆	☆	☆	☆	-	7
Emerick et al. 2020 (23)	☆	☆	☆	-	☆	-	☆	-	-	5
Xu et al. 2019 (22)	☆	☆	☆	-	☆	-	☆	☆	☆	7
Andersen et al. 2022 (19)	-	☆	☆	-	☆	☆	☆	☆	☆	7
Sundermann et al. 2018 (20)	-	☆	☆	-	☆	-	☆	☆	☆	6

Fig 3: Measurement of the risk of bias of non-randomized observational studies with the Newcastle-Ottawa scale - observational studies with non-randomized control group.

	Case definition	Representativeness	Selection of control	Definition of control	Comparability for main outcome	Comparability for additional factors	Ascertainment of exposure	Same method of ascertainment for case and control	Drop-out rate	Total
Tenore et al. 2020 (21)	☆	☆	-	☆	☆	-	-	☆	☆	5
Bardellini et al. 2018 (5)	-	☆	☆	-	☆	-	-	☆	☆	5

**RIESGO DE DESARROLLO DEL CÁNCER ORAL DE CÉLULAS
ESCAMOSAS EN LOS PACIENTES FUMADORES DE CIGARILLOS
COMBUSTIBLES VS. CIGARILLOS ELECTRÓNICOS. REVISIÓN
SISTEMÁTICA**

Autores:

Bouchra El Helou¹, Inés Roger Laparra²

¹ 5th year student of the Dentistry degree at the European University of Valencia, Valencia, Spain.

² Professor, Faculty of Health Sciences, Department of Dentistry, Universidad Europea de Valencia, Valencia, Spain.

Correspondencia:

Inés Roger Laparra
Paseo Alameda 7, Valencia
46010, Valencia
Ines.roger@universidadeuropea.es

Resumen

Introducción: La presencia de niveles más bajos de sustancias tóxicas en los cigarrillos electrónicos, junto con un menor potencial cancerígeno, sugiere un menor riesgo de carcinoma oral de células escamosas (COCE) en comparación con los cigarrillos combustibles.

Objetivos: Comparar el riesgo de desarrollo del COCE en fumadores de cigarrillos combustibles y electrónicos, analizando la prevalencia del hábito de fumar en pacientes con COCE, la presencia de lesiones precancerosas, y la ubicación, grado de diferenciación y estado del COCE.

Material y método: Se realizó una búsqueda en las bases de datos Pubmed, Scopus y Web of Science sobre el riesgo de COCE en ambos tipos de cigarrillos hasta diciembre de 2022.

Resultados: De 400 artículos potencialmente elegibles, 15 cumplieron con los criterios de inclusión: 13 estudios sobre cigarrillos combustibles y 2 sobre cigarrillos electrónicos. En el grupo de cigarrillos combustibles, la media de la prevalencia del hábito de fumar en pacientes con COCE fue de 56,38% con una prevalencia de lesiones precancerosas de 2,50%, frecuentemente ubicados en el suelo de la boca (48%) y la lengua (33,10%), de tamaño y grado invasión T1-T2 (55,30%), sin adenopatía N0 (55,10%) con baja prevalencia de metástasis (0,14%) y principalmente en estados iniciales I-II (43,28%). Para el grupo de cigarrillos electrónicos, la media de la prevalencia del hábito de fumar en pacientes con COCE fue de 4,26% con una prevalencia de lesiones precancerosas de 2,20%, ubicados en la lengua (50%) y el labio inferior (50%).

Discusión: A pesar de ciertas limitaciones, los cigarrillos electrónicos presentan menor riesgo de desarrollar COCE en comparación con los cigarrillos tradicionales. Ambos cigarrillos muestran una prevalencia similar de lesiones precancerosas, con la lengua como ubicación común y frecuente. En fumadores de cigarrillos combustibles, se observa predominantemente un mayor número de casos en estados iniciales de enfermedades relacionadas con el tabaco.

Palabras claves: *Carcinoma oral de células escamosas, Lesiones precancerosas, Cigarrillo electrónico, Cigarrillo combustible, Fumadores, Prevalencia.*

Introducción

El término cáncer de la cavidad oral (CCO) engloba los tumores malignos de la mucosa oral, orofaríngea y de la lengua y representa la octava causa principal de muerte relacionada con el cáncer en el mundo (1). Más del 90% de casos de CCO surgen en los tejidos escamosos, por lo cual, ampliamente se denominan como carcinoma oral de células escamosas (COCE) (2). El CCO habitualmente afecta a pacientes en la quinta y sextas décadas de la vida y su localización más frecuente suele ser la lengua, el piso de la boca y la encía. Las manifestaciones clínicas del COCE pueden cambiar desde una mancha blanca o roja, un bulto o un área ulcerada con márgenes elevados e indurados (3). Además, el COCE puede ser la forma avanzada de lesiones precancerosas como leucoplasia, eritroplasia, eritroleucoplasia, fibrosis de la submucosa oral o liquen plano oral que potencialmente se transforman en COCE (3). El tabaco juega un papel crucial en la carcinogénesis de la cavidad oral. Los componentes tóxicos del humo de cigarrillos combustibles están directamente relacionados con el desarrollo del COCE (4). Con el fin de reducir la carga del tabaquismo, surgen los cigarrillos electrónicos como dispositivos para ayudar a dejar la adicción al tabaco populares en adultos jóvenes. Una evidencia creciente muestra que el vapor del cigarrillo electrónico no es inerte y puede dar lugar a efectos dañinos (5). Existen diversas revisiones sistémicas que subrayan el efecto tóxico y cancerígeno de los cigarrillos combustibles o electrónicos y su relación con el incremento de la prevalencia del COCE (6–9). Sin embargo, no existe ninguna revisión sistemática que compare las diferencias en el riesgo de desarrollo del COCE observadas en ambos tipos de fumadores, su localización, grado de diferenciación y estado.

El objetivo de la presente revisión fue revisar sistemáticamente la siguiente pregunta ¿Los fumadores de cigarrillos electrónicos presentan menor riesgo de desarrollar el carcinoma oral de células escamosas que los fumadores de cigarrillos combustibles? Para ello se evaluaron, generalmente, el riesgo de desarrollo del COCE en ambos grupos de fumadores estudiando de forma específica la prevalencia del hábito de fumar cigarrillos combustibles o electrónicos en pacientes con diagnóstico de COCE, la prevalencia de lesiones precancerosas y la localización, grado de diferenciación y estado del COCE.

Material y métodos

La presente revisión sistemática se realizó según la declaración de la guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analysis) (10)

- Pregunta PICO:

La pregunta de estudio se construyó conforme a la pregunta estructurada PICO:

P (Población): Pacientes con COCE o lesiones precancerosas.

I (Intervención/Exposición): Pacientes fumadores de cigarrillos electrónicos.

C (Comparación): Pacientes fumadores de cigarrillos combustibles.

O (Resultados):

- **O1:** Prevalencia del hábito de fumar cigarrillos combustibles o electrónicos en pacientes con diagnóstico de COCE.
- **O2:** Prevalencia de lesiones precancerosas en fumadores de cigarrillos combustibles o electrónicos.
- **O3:** Localización del COCE.
- **O4:** Grado de diferenciación y estado del COCE.

- Criterios de elegibilidad:

Los criterios de inclusión fueron:

- **Tipo de Estudio:** ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohortes prospectivos y retrospectivos, series de casos, estudios transversales. Estudios sobre individuos humanos. Publicaciones en inglés, o español, desde 2016 hasta diciembre de 2022.
- **Tipo de paciente:** pacientes que presentan carcinoma oral de células escamosas o lesiones precancerosas.
- **Tipo de intervención:** pacientes fumadores de tabaco combustibles o fumadores de cigarrillos electrónicos.
- **Tipo de Variables de Resultados:** estudios que aportaran datos relacionados con la prevalencia del hábito de fumar cigarrillos combustibles o electrónicos en pacientes con COCE, la localización del COCE, su grado de diferenciación y su estado y la prevalencia de lesiones precancerosas.

Los criterios de exclusión fueron: revisiones sistemáticas y bibliográficas, a propósito de un caso, cartas o comentarios al editor, informes de expertos, estudios experimentales in vitro y en animales. Estudios publicados hace más de 6 años.

- **Fuentes de información y estrategia de búsqueda:**

Se llevó a cabo una búsqueda avanzada en las tres bases de datos anteriormente mencionadas (Pubmed, Scopus y Web of Science) usando las siguientes palabras claves: “oral squamous cell carcinoma”, “intraoral squamous cell carcinoma”, “mouth squamous cell carcinoma”, “buccal squamous cell carcinoma”, “oral precancerous lesions”, “prevalence”, “epidemiology”, “tobacco”, “smokers”, “electronic cigarette”, “e-cigarette”. Las palabras claves fueron combinadas con los operadores booleanos AND y OR, empleando también los términos “MeSH” para Pubmed con el fin de obtener los mejores y más centrados resultados de búsqueda.

La búsqueda en Pubmed fue la siguiente: (("oral squamous cell carcinoma"[All Fields] OR "intraoral squamous cell carcinoma"[All Fields] OR "mouth squamous cell carcinoma"[All Fields] OR "buccal squamous cell carcinoma"[All Fields] OR "oral cavity squamous cell carcinoma"[All Fields] OR "oral precancerous lesions"[All Fields]) AND ("epidemiology"[MeSH Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "prevalence"[All Fields] OR "prevalence"[MeSH Terms] OR "prevalance"[All Fields] OR "prevalences"[All Fields] OR "prevalence s"[All Fields] OR "prevalent"[All Fields] OR "prevalently"[All Fields] OR "prevalents"[All Fields] OR ("epidemiologies"[All Fields] OR "epidemiology"[MeSH Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "epidemiology"[MeSH Terms] OR "epidemiology s"[All Fields])) AND ("tobacco"[MeSH Terms] OR "tobacco"[All Fields] OR "tobacco products"[MeSH Terms] OR ("tobacco"[All Fields] AND "products"[All Fields]) OR "tobacco products"[All Fields] OR "tobaccos"[All Fields] OR "tobacco s"[All Fields] OR ("smoker s"[All Fields] OR "smokers"[MeSH Terms] OR "smokers"[All Fields] OR "smoker"[All Fields]) OR ("electronic nicotine delivery systems"[MeSH Terms] OR ("electronic"[All Fields] AND "nicotine"[All Fields] AND "delivery"[All Fields] AND "systems"[All Fields]) OR "electronic nicotine delivery systems"[All

Fields] OR "e cigarette"[All Fields]) OR "electronic cigarette"[All Fields])) Filters:
Full text, from 2016 - 2022/12.

En un intento de identificar todo estudio elegible que la búsqueda inicial podría haber perdido, se realizó una revisión de las referencias facilitadas en la bibliografía de cada uno de los estudios. De otro lado, se llevó a cabo una búsqueda cruzada de artículos posiblemente pertinentes para el análisis. Los estudios duplicados fueron eliminados de la revisión.

- **Proceso de selección de los estudios:**

Se llevó a cabo un proceso de selección en tres etapas. La selección de los estudios fue realizada por un revisor (BEH). La primera etapa consiste en un proceso de filtración por los títulos con el fin de eliminar publicaciones irrelevantes. La segunda etapa incluye el cribado en función de los resúmenes y la selección según el tipo de estudio, tipo de cigarrillos, número de pacientes y variables de resultado. La tercera etapa comprende la lectura del texto completo y el procedimiento de extracción de los datos empleando para ello un formulario de recogida de datos anteriormente establecido para reafirmar la elegibilidad de los estudios.

- **Extracción de datos:**

La siguiente información fue recopilada de los estudios y se dispuso en tablas según el tipo de tabaco (cigarrillos combustibles o cigarrillos electrónicos): autores con el año de publicación, tipo de estudio (estudio retrospectivo, prospectivo, series de casos), número de pacientes, edad de los pacientes, prevalencia del hábito de fumar cigarrillos combustibles o electrónicos en pacientes con COCE (en porcentaje), localización del COCE (suelo de la boca, tejido gingival, labios, lengua, paladar, región retromolar, y cresta alveolar), extensión anatómica del COCE (según la clasificación TNM), estado del COCE (I, II, III, IV) y la prevalencia de lesiones precancerosas (en porcentaje).

- **Valoración de la calidad:**

La evaluación del riesgo de sesgo fue examinada por un único revisor (BEH) con el fin de valorar la calidad metodológica de los artículos incluidos. La calidad de los estudios de cohorte, transversales y de caso y control se valoró

utilizando la escala de Newcastle-Ottawa (11) de tal forma que se consideran las publicaciones como:

- Publicaciones de “**bajo riesgo de sesgo**”: cuando la puntuación es > 6 .
- Publicaciones de “**alto riesgo de sesgo**”: cuando la puntuación es ≤ 6

La calidad de los estudios de series de casos se evaluó mediante la escala MOGA.

- **Síntesis de datos:**

Con el propósito de resumir y comparar las variables de los resultados entre los varios estudios, se reunieron los valores obtenidos de cada una de las variables y se calculó su proporción según el grupo de estudio. Dado que las proporciones encontradas en los estudios examinados provienen de muestras de tamaño diferente fue indispensable calcular la media ponderada con la finalidad de conseguir unos resultados más representativos.

Resultados:

- **Selección de estudios:**

Se obtuvieron un total de 400 artículos del proceso de búsqueda inicial: Medline – Pubmed (n= 140), Web of Science (n= 105) y SCOPUS (n= 153). Además, se obtuvo 2 estudios adicionales mediante búsqueda manual consultando la lista de referencias y las fuentes primarias. De dichas publicaciones, se detectaron mediante el cribado por títulos y resúmenes, 51 como artículos posiblemente elegibles. Posteriormente, se consiguieron y se examinaron exhaustivamente los artículos de texto completo. A continuación, 15 artículos fueron incluidos en la presente revisión sistemática al cumplir con los criterios de inclusión (Fig. 1).

- **Análisis de las características de los estudios revisados:**

De los 15 artículos incluidos en la presente revisión, 13 artículos describían la prevalencia del hábito de fumar cigarrillos combustibles o electrónicos en pacientes con diagnóstico de COCE (12–24), 1 comparaba la prevalencia de lesiones orales, precancerosas y del COCE en fumadores de cigarrillos combustibles y no fumadores (25) y 1 comparaba la prevalencia de lesiones orales, precancerosas y del COCE entre ex-fumadores de cigarrillos combustibles y fumadores de cigarrillos electrónicos (5). 9 artículos fueron

estudios retrospectivos (12–15,18–20,22,23), 1 artículo fue un estudio ambispectivo (16), 2 estudios transversales (17,25), 2 estudios de caso y control (5,21) y 1 serie de casos (24). Se evaluaron un total de 7797 pacientes fumadores: 7750 fumadores de cigarrillos combustibles y 47 fumadores de cigarrillos electrónicos (tabla 1).

- **Evaluación de la calidad metodológica:**

Para los estudios observacionales no randomizados sin grupo control, 7 fueron considerados de bajo riesgo de sesgo y 5 de alto riesgo (Fig. 2). Para los estudios observacionales no randomizados con grupo control un alto riesgo de sesgo fue considerado en los 2 estudios (Fig. 3). Para el estudio de serie de casos un alto riesgo de sesgo fue considerado por la propia naturaleza del tipo de estudio y su baja evidencia clínica.

- **Síntesis de resultados:**

Prevalencia del hábito de fumar en pacientes con diagnóstico de COCE

En relación con los cigarrillos combustibles, 13 estudios aportan datos sobre la prevalencia del hábito de fumar cigarrillos combustibles en pacientes con COCE (12–23,25). La prevalencia de fumadores de cigarrillos combustibles media fue de 56,38%. En cuanto a los cigarrillos electrónicos, 2 estudios aportan datos sobre la prevalencia del hábito de fumar cigarrillos electrónicos en pacientes con COCE (5,24). La prevalencia de fumadores de cigarrillos electrónicos media fue de 4,26%. (Tabla 2).

Prevalencia de lesiones precancerosas

Respecto al grupo de fumadores de cigarrillos combustibles, en 1 estudio se evaluó la prevalencia de lesiones precancerosas (25). La leucoplasia y el liquen plano fueron las lesiones premalignas registradas en este tipo de fumadores con una prevalencia de 1% y 1.5% respectivamente y con una prevalencia total de 2,50%. En relación al grupo de fumadores de cigarrillos electrónicos, en 1 estudio se valoró la prevalencia de lesiones precancerosas (5). La leucoplasia fue la lesión premaligna encontrada en este tipo de fumadores con una prevalencia de 2,20%.

Localización del COCE en fumadores de cigarrillos combustibles y electrónicos

Tres estudios proporcionaron datos sobre la localización del COCE en pacientes fumadores de cigarrillos combustibles (16,18,19) y uno en pacientes fumadores de cigarrillos electrónicos (24). En el grupo de fumadores de cigarrillos combustibles, se detectaron 6 ubicaciones distintas del COCE: la lengua, suelo de la boca, cresta alveolar, trígono retromolar, paladar y el tejido gingival. La localización más frecuente fue el suelo de boca (48%) seguida de la lengua (33,10%). En el grupo de fumadores de cigarrillos electrónicos, se constataron 2 ubicaciones del COCE que son la lengua (50%) y el bermellón del labio inferior (50%) (tabla 3).

Grado de diferenciación y estado del COCE

Tres estudios aportaron datos sobre el grado de diferenciación y el estado del COCE en pacientes fumadores de cigarrillos combustibles (16,18,19). Clínicamente, en este tipo de fumadores, 55,30% de los tumores orales fueron de tamaño y grado de invasión en profundidad T1-T2 y 29,50% fueron de tamaño T3-T4. En cuanto a la extensión del tumor maligno hacia los ganglios adyacentes, 55,10% de los tumores diagnosticados no presentaban adenopatía (N0) y 33% muestreaban adenopatía (N+: N1, N2, N3). Se observó una baja prevalencia de metástasis a distancia (0,14%) en dichos pacientes. Además, 43,28% de los casos se encontraban en estadios iniciales: 26,06% pertenecían al estado I y 17,22% correspondían al estado II. Sin embargo, 37,65% de los casos se encontraban en estados avanzados: 15,76% se clasificaron en estado III y 21,89% en estado IV (tabla 4).

Discusión

Un meta-análisis no se pudo realizar debido a la ausencia de estudios randomizados que contrastan ambos grupos de cigarrillos, por lo cual los resultados se centraron hacia un estudio descriptivo de las variables.

Prevalencia del hábito de fumar en pacientes con diagnóstico de COCE

Los resultados de esta revisión sistemática demuestran una significativa menor prevalencia del hábito de fumar cigarrillos electrónicos en comparación a los cigarrillos combustibles en el grupo de pacientes con COCE. Estos resultados concuerdan con lo reportado en otras revisiones sistemáticas (6–9). De morais y cols. (6) y Mello y cols. (7) reportaron que la prevalencia de consumo de

cigarrillos combustibles entre los adultos jóvenes con COCE osciló entre 9,015% y 85,7% insistiendo sobre el papel que juega el tabaquismo en la etiología del COCE. Por otra parte, Ralho y cols. (9) y Flach y cols. (8) revelaron que, aunque los cigarrillos electrónicos son tóxicos, siguen siendo menos dañinos que los cigarrillos convencionales. Estos resultados podrían atribuirse a que los cigarrillos electrónicos suponen una menor exposición a sustancias tóxicas, como nitrosaminas y compuestos orgánicos volátiles y una menor citotoxicidad celular en comparación con fumadores de cigarrillos combustibles. Sin embargo, la reducción de las defensas antioxidantes celulares, de la viabilidad y de la supervivencia celular, así como el aumento de las tasas de apoptosis, necrosis y del daño de ADN provocadas por los aerosoles de los cigarrillos electrónicos no pueden pasar desapercibidas (8,9). No obstante, se debe tener en cuenta una limitación del estudio y es que los consumidores de cigarrillos electrónicos son principalmente adultos jóvenes mientras que el desarrollo del COCE está ligado a edades más avanzadas (3,9).

Prevalencia de lesiones precancerosas

Los resultados de la presente revisión sistemática revelan que no hay diferencias significativas en la prevalencia de lesiones precancerosas entre los fumadores de cigarrillos electrónicos y combustibles. Estos resultados coinciden con lo encontrado en otras revisiones sistemáticas (26,27). Wilson y cols. (26) Singh y cols. (27) resaltaron la asociación entre el hábito de fumar y la aparición de lesiones potencialmente malignas y afirmaron que no hay garantía que los usuarios no desarrollarán lesiones precancerosas o incluso COCE al cambiar de fumar a vapear. Estos resultados podrían deberse a la irritación local persistente provocada por los componentes tóxicos contenidos en el humo tanto de ambos tipos de cigarrillos. Dicha irritación desencadena reacciones patológicas a nivel de la mucosa oral y por consecuencia conllevan una proliferación acelerada y una morfología celular alterada que incrementan el riesgo de desarrollo de lesiones precancerosas (28).

Localización del COCE en fumadores de cigarrillos combustibles y electrónicos

Los resultados del presente trabajo de investigación revelan una localización del COCE más o menos similar entre los fumadores de cigarrillos electrónicos y combustibles siendo la lengua una ubicación frecuente y común en ambos

grupos. Estos resultados son compatibles con lo constatado en otras revisiones sistemáticas (2,6). De morais y cols. (6) y Maleki y cols. (2) informaron que la lengua fue el sitio más involucrado en el COCE en fumadores. En contraste, Shenoi y cols. (29) demostró que el alveolo mandibular y la mucosa oral fueron los sitios más frecuentes. La razón por la cual la lengua y el piso de la boca representan sitios predilectos para el COCE se debe al hecho que los componentes carcinógenos se mezclan con la saliva y tienden a acumularse en la parte inferior de la boca cubierta por una mucosa delgada no queratinizada y que brinda menos protección contra los componentes carcinógenos (30).

Grado de diferenciación y el estado del COCE

Los resultados de esta revisión sistemática revelan que la mayoría de los casos de COCE diagnosticados en fumadores de cigarrillos combustibles presentaban un tamaño y un grado de invasión en profundidad T1-T2, sin adenopatía N0 junto con una baja prevalencia de metástasis a distancia M1, siendo la mayoría en estados iniciales (I y II). En concordancia con estos resultados, la revisión sistemática publicada por Maleki y cols. (2) afirmó que 75% de los casos de COCE en fumadores de cigarrillos combustibles fueron en estados iniciales I-II. En cambio, De morais y cols. (6) y Shenoi y cols. (29) declararon una alta proporción de pacientes fumadores de cigarrillos combustibles diagnosticados con COCE en estados avanzados III y IV. Estos resultados podrían atribuirse a la relación negativa entre el grado del tumor y la edad de los pacientes afectados, de tal manera que una edad más avanzada se asocia con un estado más inicial debido a un metabolismo celular y una replicación más lenta del ADN dañado (2). Además, el mejor conocimiento sobre el cáncer oral, así como la facilidad de acceso a los servicios de salud disponibles en los países desarrollados permiten la detección temprana del COCE (6). A pesar de las limitaciones, los cigarrillos electrónicos presentan menos riesgo de desarrollo del COCE respecto a los cigarrillos combustibles, con una similar prevalencia de lesiones precancerosas, la lengua como ubicación común y frecuente entre ambos grupos y predominio de estados iniciales en fumadores de cigarrillos combustibles. Sin embargo, la evidencia actual es limitada debido la falta de estudios clínicos sobre los cigarrillos electrónicos y la variabilidad de la duración del hábito de fumar.

Bibliografia:

1. Franco T, Trapasso S, Puzzo L, Allegra E. Electronic Cigarette: Role in the Primary Prevention of Oral Cavity Cancer. *Clin Med Insights Ear Nose Throat*. 2016;9:7–12.
2. Maleki D, Ghojzadeh M, Mahmoudi SS, Mahmoudi SM, Pournaghi-Azar F, Torab A, et al. Epidemiology of oral cancer in Iran: A systematic review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16:5427–32.
3. Ford PJ, Rich AM. Tobacco Use and Oral Health. *Addiction*. 2021;116:3531–40.
4. Khowal S, Wajid S. Role of Smoking-Mediated molecular events in the genesis of oral cancers. *Toxicol Mech Methods*. 2019;29:665–85.
5. Bardellini E, Amadori F, Conti G, Majorana A. Oral mucosal lesions in electronic cigarettes consumers versus former smokers. *Acta Odontol Scand*. 2018;76:226–8.
6. de Morais EF, Mafra RP, Gonzaga AKG, de Souza DLB, Pinto LP, da Silveira ÉJD. Prognostic Factors of Oral Squamous Cell Carcinoma in Young Patients: A Systematic Review. *J Oral and Maxillofac Surg*. 2017;75:1555–66.
7. Mello FW, Melo G, Pasetto JJ, Silva CAB, Warnakulasuriya S, Rivero ERC. The synergistic effect of tobacco and alcohol consumption on oral squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2019;23:2849–59.
8. Flach S, Maniam P, Manickavasagam J. E-cigarettes and head and neck cancers: A systematic review of the current literature. *Clin Otolaryngol*. 2019;44:749–56.
9. Ralho A, Coelho A, Ribeiro M, Paula A, Amaro I, Sousa J, et al. Effects of Electronic Cigarettes on Oral Cavity: A Systematic Review. *J Evid Based Dent Pract*. 2019;19:101318–39.
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Int J Surg*. 2010;8:336–41.
11. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010;25:603–5.

12. Al-Jamaei AAH, Van Dijk BAC, Helder MN, Forouzanfar T, Leemans CR, Mde Visscher JGA. A population-based study of the epidemiology of oral squamous cell carcinoma in the Netherlands 1989-2018, with emphasis on young adults. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2021;51:18–26.
13. Santos HB de P, dos Santos TKG, Paz AR, Cavalcanti YW, Nonaka CFW, Godoy GP, et al. Clinical findings and risk factors to oral squamous cell carcinoma in young patients: A 12-year retrospective analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016;21:151–6.
14. Wolfer S, Kunzler A, Foos T, Ernst C, Leha A, Schultze-Mosgau S. Gender and risk-taking behaviors influence the clinical presentation of oral squamous cell carcinoma. *Clin Exp Dent Res.* 2022;8:141–51.
15. Oh LJ, Asher R, Veness M, Smee R, Goldstein D, Gopalakrishna Iyer N, et al. Effect of age and gender in non-smokers with oral squamous cell carcinoma: Multi-institutional study. *Oral Oncol.* 2021;116:105210–5.
16. Al Feghali K, Ghanem A, Burmeister C, Chang S, Ghanem T, Keller C, et al. Impact of smoking on pathological features in oral cavity squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Ther.* 2019;15:582–8.
17. de Brito RT, França Perazzo M, Santos Peixoto T, Weege-Nonaka CF, de Melo Brito Costa EM, Granville-Garcia AF. Perfil de pacientes y factores relacionados con la clasificación clínica del carcinoma de células escamosas en la cavidad oral. *Rev Salud Publica.* 2018;20:221–5.
18. Colares N, Rodrigues DFS, Freitas MO, Dantas TS, Cunha M do PSS, Sousa FB, et al. Smoking history decreases survival in patients with squamous cell carcinoma of the mouth: A retrospective study with 15 years of follow-up. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019;20:1781–7.
19. Andersen AO, Jensen JS, Jakobsen KK, Stampe H, Nielsen KJ, Wessel I, et al. The impact of tobacco smoking on survival of patients with oral squamous cell carcinoma: a population-based retrospective study. *Acta Oncol.* 2022;61:449–58.
20. Sundermann B V., Uhlmann L, Hoffmann J, Freier K, Thiele OC. The localization and risk factors of squamous cell carcinoma in the oral cavity: A retrospective study of 1501 cases. *J CranioMaxillofac Surg.* 2018;46:177–82.

21. Tenore G, Nuvoli A, Mohsen A, Cassoni A, Battisti A, Terenzi V, et al. Tobacco, alcohol and family history of cancer as risk factors of Oral Squamous Cell Carcinoma: Case-control retrospective study. *Appl Sci.* 2020;10:3896–906.
22. Xu Q, Wang C, Li B, Kim K, Li J, Mao M, et al. The impact of age on oral squamous cell carcinoma: A longitudinal cohort study of 2,782 patients. *Oral Dis.* 2019;25:730–41.
23. Emerick C, Magalhães TG, Barki MCLJM, Crescencio LR, Tucci R, Barros EMVB, et al. Sociodemographic and clinicopathological profile of 80 cases of oral squamous cell carcinoma. *J Bras Patol Med Lab.* 2020;56:1–6.
24. Nguyen H, Kitzmiller JP, Nguyen KT, Nguyen CD, Chi Bui T. Oral Carcinoma Associated with Chronic Use of Electronic Cigarettes. *otolaryngol.* 2017;07:1000304–6.
25. Kansky AA, Didanovic V, Dovsak T, Brzak BL, Pelivan I, Terlevic D. Epidemiology of oral mucosal lesions in Slovenia. *Radiol Oncol.* 2018;52:263–6.
26. Wilson C, Tellez Freitas CM, Awan KH, Ajdaharian J, Geiler J, Thirucenthilvelan P. Adverse effects of E-cigarettes on head, neck, and oral cells: A systematic review. *J Oral Pathol Med.* 2022;51:113–25.
27. Singh A, Purohit B, Purohit A. Oral malignancy, oral disorders with malignant potential and their association with smoking and chewing forms of tobacco: A systematic review and meta-analysis. *Popul Med.* 2023;5:1–11.
28. Raj AT, Sujatha G, Muruganandhan J, Kumar SS, Bharkavi SI, Varadarajan S, et al. Reviewing the oral carcinogenic potential of E-cigarettes using the Bradford Hill criteria of causation. *Transl Cancer Res.* 2020;9:3142–52.
29. Shenoi R, Devrukhkar V, Chaudhuri, Sharma BK, Sapre SB, Chikhale A. Demographic and clinical profile of oral squamous cell carcinoma patients: A retrospective study. *Indian J Cancer.* 2012;49:21–6.
30. Dhanuthai K, Rojanawatsirivej S, Thosaporn W, Kintarak S, Subarnbhesaj A, Darling M, et al. Oral cancer: A multicenter study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2018;23:23–9.

Financiamiento: ninguno declarado.

Conflicto de interés: ninguno declarado.

Tabla 1: Características de los estudios incluidos.

Variables de las características de los estudios		Cigarrillos Combustibles	Cigarrillos electrónicos
Tipo de estudio	Retrospectivo	9	0
	Ambispectivo	1	0
	Transversal	2	0
	Caso y control	1	1
	Serie de casos	0	1
	Randomizado	0	0
N° Pacientes	Rango mínimo-máximo	76-3379	2-90
Edad	Rango mínimo-máximo	20-98	36-66
Prevalencia del hábito de fumar en pacientes con COCE	–	13	2
Prevalencia de lesiones precancerosas	–	1	1
Localización del COCE	Lengua	3	1
	Suelo de la boca	3	0
	Cresta alveolar	1	0
	Trígono retromolar	1	0
	Paladar	1	0
	Tejido gingival	1	0
	Labio inferior	0	1
	Otros/ No especificado	3	0
Clasificación clínica TNM y Estado del COCE	T1-T2-T3-T4	3	0
	N0-N1-N2-N3		
	M0-M1		
	I-II-III-IV		

Tabla 2: prevalencia del hábito de fumar cigarrillos combustibles o electrónicos en pacientes con diagnóstico de COCE

		N° total de pacientes con COCE	N° de fumadores	Prevalencia %
Estudios-Cigarrillos Combustibles	Al-Jamaei y cols. 2021 (12)	3351	2227	66,50%
	Santos y cols. 2016 (13)	76	10	13,20%
	Oh y cols. 2021 (15)	3379	1813	53,70%
	Kansky y cols. 2018 (25)	9	9	100,00%
	Wolfer y cols. 2019 (14)	308	105	34,10%
	Feghali y cols. 2019 (16)	163	108	66,30%
	Brito y cols. 2018 (17)	279	105	37,60%
	Colares y cols. 2020 (18)	204	136	66,70%
	Emerick y cols. 2020 (23)	80	62	77,50%
	Xu y cols. 2019 (22)	2443	988	40,40%
	Anderson y cols. 2022 (19)	1717	1138	66,30%
	Sundermann y cols. 2018 (20)	1501	913	60,80%
	Tenore y cols. 2020 (21)	239	136	56,90%
Media Ponderada			56,38%	
Estudios-Cigarrillos Electrónicos	Nguyen y cols. 2017 (24)	2	2	100,00%
	Bardellini y cols. 2017 (5)	0	45	0,00%
	Media Ponderada			4,26%

Tabla 3: Localización del COCE en fumadores de cigarrillos combustibles y fumadores de cigarrillos electrónicos

		N° total de fumadores con COCE	Lengua	Suelo de la boca	Cresta alveolar	Trígono retromolar	Paladar	Encía	Bermellón del Labio inferior	Otro/No especificado
Estudio - Cigarrillos Combustibles	Feghali y cols. 2019 (89)	108	54 (50%)	36 (33,30%)	6 (5,60%)	3 (2,80%)	--	--	--	9 (8,30%)
	Colares y cols. 2018 (91)	136	53 (39%)	53 (39%)	--	--	18 (13,20%)	--	--	12 (8,80%)
	Andersen y cols. 2022 (92)	1138	351(30,80%)	567 (50%)	--	--	--	94 (8,30%)	--	126 (19,30%)
	Media Ponderada		33,10%	48%	0,44%	0,22%	1,58%	6,83%	--	17,40%
Estudio - Cigarrillos Combustibles	Nguyen y cols. 2017 (94)	2	1 (50%)	--	--	--	--	--	1 (50%)	--
	Media Ponderada		50%	--	--	--	--	--	50%	--

Tabla 4: Grado de diferenciación y el estado del COCE en los fumadores de cigarrillos combustibles.

	N° total de fumadores con COCE	Tamaño y grado de invasión en profundidad			Adenopatía			Metástasis a distancia			Estado del tumor					
		T1-T2	T3-T4	No Esp.	N0	N+ (N1, N2, N3)	No Esp.	M0	M1	No Esp.	I	II	III	IV	No Esp.	
Estudio - Cigarrillos Combustibles	Feghali y cols. 2019 (16)	108	66 (61,10%)	42 (38,90%)	--	53 (49,00%)	55 (51,00%)	--	--	--	--	28 (25,90%)	16 (14,80%)	13 (12,00%)	51 (47,20%)	--
	Colares y cols. 2018 (18)	136	35 (25,74%)	65 (47,79%)	36 (26,50%)	36 (26,50%)	65 (47,80%)	35 (25,70%)	65 (47,80%)	2 (1,50%)	69 (50,70%)	--	--	--	--	--
	Andersen y cols. 2022 (19)	1138	663 (58,20%)	300 (26,40%)	175 (15,40%)	672 (59,10%)	340 (29,80%)	126 (11,10%)	--	--	--	99 (29,20%)	66 (19,50%)	61 (18,00%)	75 (22,10%)	38 (11,20%)
	Media Ponderada		55,30%	29,50%	15,28%	55,10%	33,00%	11,66%	4,70%	0,14%	4,99%	26,06%	17,22%	15,76%	21,89%	9,22%

No Esp. = No especificado

Fig.1. Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante le revisión

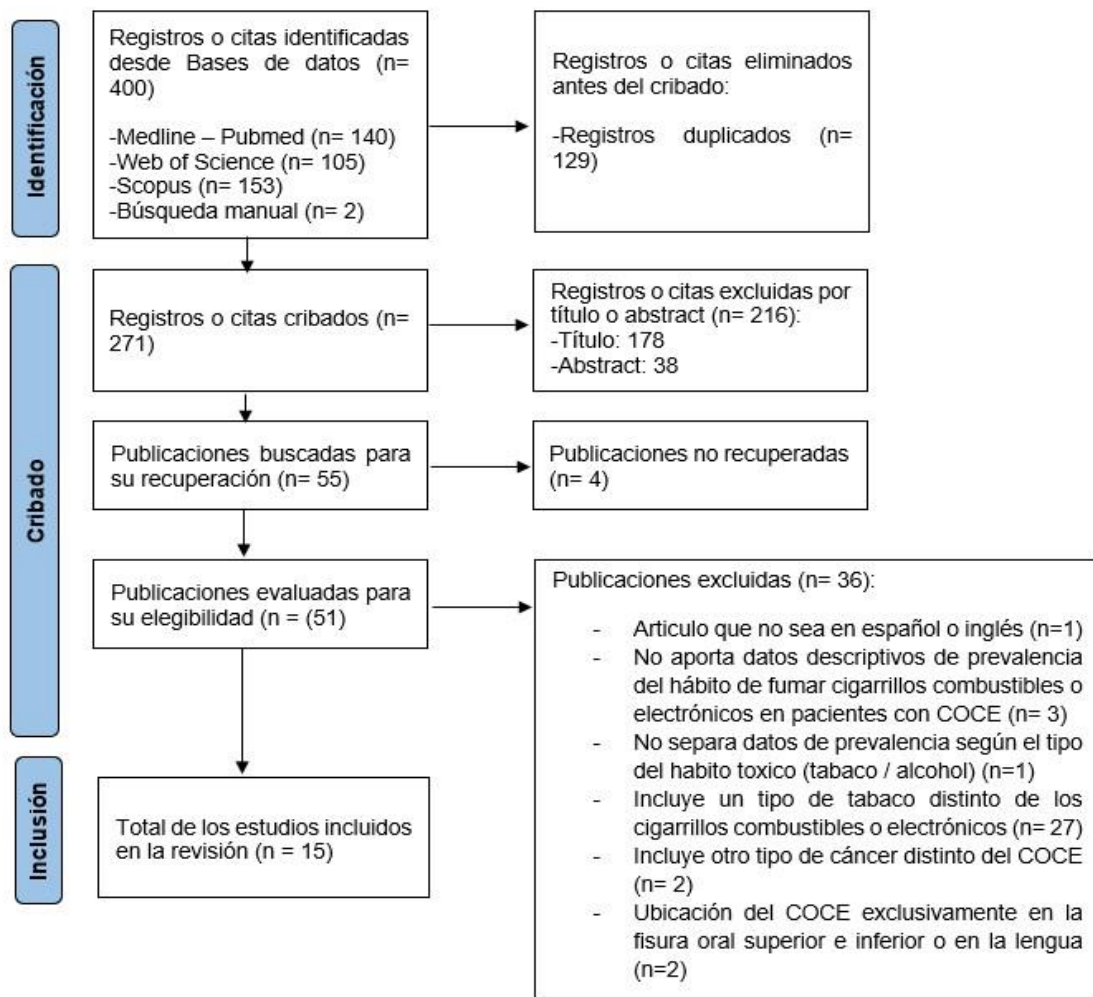


Fig. 2: Medición del riesgo de sesgo de los estudios observacionales no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudios observacionales sin grupo control.

	Representatividad cohorte	Selección cohorte no expuesta	Comprobación exposición	Demostración no presencia variable interés al inicio	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (otros factores)	Medición resultados	Suficiente seguimiento	Tasa de abandonos	Total
Al-Jamaei y cols. 2021 (12)	☆	☆	☆	-	☆	-	☆	☆	-	6
Santos y cols. 2016 (13)	☆	☆	☆	-	☆	-	☆	☆	☆	7
Oh y cols. 2021 (15)	☆	☆	☆	-	☆	-	☆	☆	☆	7
Kansky y cols. 2018 (25)	☆	☆	-	-	☆	-	☆	-	-	4
Wolfer y cols. 2022 (14)	☆	☆	☆	-	☆	-	☆	☆	☆	7
Feghali y cols. 2019 (16)	☆	☆	☆	-	☆	☆	☆	☆	☆	8
Brito y cols. 2018 (17)	☆	☆	☆	-	☆	-	☆	-	-	5
Colares y cols. 2019 (18)	☆	☆	☆	-	☆	☆	☆	☆	-	7
Emerick y cols. 2020 (23)	☆	☆	☆	-	☆	-	☆	-	-	5
Xu y cols. 2019 (22)	☆	☆	☆	-	☆	-	☆	☆	☆	7
Andersen y cols. 2022 (19)	-	☆	☆	-	☆	☆	☆	☆	☆	7
Sundermann y cols. 2018 (20)	-	☆	☆	-	☆	-	☆	☆	☆	6

Fig. 3. Medición del riesgo de sesgo de los estudios observacionales no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudios observacionales con grupo control no randomizado.

	Definición de los casos	Representatividad	Selección de los controles	Definición de los controles	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (cualquier otra variable)	Comprobación de la exposición	Mismo método para ambos grupos	Tasa de abandonos	Total
Tenore y cols. 2020 (21)	☆	☆	.	☆	☆	.	.	☆	☆	5
Bardellini y cols. 2018 (5)	.	☆	☆	.	☆	.	.	☆	☆	5