



TRAUMA CRÓNICO ORAL COMO FACTOR PREDISPONENTE DE CÁNCER
ORAL: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA EXPLORATORIA.

Trabajo de investigación
requisito para optar al
Título de Cirujano Dentista

Alumnas: Valentina Ábalos Cerda
Javiera Astorga Aguirre
Anahí Reyes Soto

:

Docente Guía Prof. Dra. Karina Cordero Torres
Cátedra de Patología y Diagnóstico Oral

Valparaíso – Chile

2022

Dedicatoria

A Dios, por acompañarme y guiarme en este trayecto de mi vida, por entregarme una familia, y permitirme conocer excelentes amigos/as y docentes.

A mi madre Glenda, por ser el pilar fundamental en mi vida; quien me sostuvo y me ayudó en las decisiones difíciles; me dio la mano todos estos años; me mantuvo firme durante este camino; me levantó todas las veces que tropecé, y me enseñó que se pueden alcanzar los objetivos con dedicación y perseverancia, sin importar las dificultades que la vida nos depara.

A mi padre Roberto, por entregarme constantemente sus valores; sabiduría y tranquilidad en los momentos difíciles; por ayudarme a escoger el camino correcto, y por ser un alma pura y ejemplo a seguir.

Quiero agradecer a mi abuela Erica, una persona maravillosa que me acompaña desde el cielo, su enseñanza de vida se mantiene aún en mi corazón y memoria, espero que se sienta orgullosa. Te amo por siempre.

Finalmente, quiero agradecerles a mis amigas, por las constantes palabras de apoyo, de aliento y de ánimo; consejos, confidencias; abrazos y sonrisas, y por compartir más allá de lo académico. Este logro también es para ustedes.

Valentina Ábalos Cerda.

A mis padres que han incentivado la responsabilidad, el esfuerzo y tenacidad para conseguir las metas que me he propuesto y también por entregar todo el apoyo y amor que he necesitado desde que comencé la vida universitaria. Ustedes saben, que ha sido un proceso como una montaña rusa de aciertos y errores, pero que en el camino he conseguido maravillosas experiencias que han fortalecido mi vocación.

A mis compañeras de tesis, por ser un gran soporte y darme alegrías y cariños en los momentos más complejos, sobre todo cuando el cansancio era evidente.

A mí, por todo el esfuerzo, constancia y entrega que he dado hacia la profesión, por todas las veces que quise rendirme y no lo hice y por todos los momentos en que estuve sin esperanzas y que con mis fuerzas pude transformar en momentos de dicha y felicidad. Este es solo un pequeño paso.

Javiera Astorga

Agradecimientos

Mención especial es para nuestra estimada Dra. Karina Cordero Torres, profesora guía, que gracias a su dedicación, tiempo y prestancia fue posible elaborar esta tesis, confiando en nosotras este desafío y que nos motivó a seguir adelante, además de entregarnos las herramientas para elaborar este proyecto construido con entrega y esmero.

Finalmente, queremos agradecer al Dr. Ignacio Molina Ávila, quien aceptó desde Argentina colaborar generosamente en la realización de este proyecto, aportándonos su conocimiento, sin importar las diferencias de horarios y barreras fronterizas que nos separan.

Índice

Introducción.....	1
Marco Teórico	
1. Cáncer oral.	
1.1 Definición.....	3
1.2 Epidemiología	3
1.3 Epigenética del cáncer oral.....	4
1.4 Apariencia y sitios anatómicos frecuentes.....	7
1.4 Factores predisponentes.....	8
1.4.1 Alcohol.....	8
1.4.2 Tabaco.	8
1.4.3 Dieta y Nutrición.....	9
1.4.4 Virus del Papiloma Humano (VPH).....	10
2. Trauma crónico oral.	
2.1 Definición.....	10
2.2 Factores asociados al TCO.	
2.2.1 Factores Dentales.....	11
2.2.2 Factores Protésicos.....	12
2.2.3 Factores Funcionales.....	13
2.3 Lesiones asociadas al trauma crónico oral.....	14
2.3.1 Lesiones de mucosa oral agudas.....	14
2.3.2 Lesiones de mucosa oral crónicas.....	14
2.4 Mecanismos de acción asociados al trauma crónico oral.....	17
2.4.1 TCO como promotor tumoral en células previamente iniciadas..	17
2.4.2 TCO y estrés oxidativo.....	18
2.4.3 TCO y citoqueratinas.....	19
Pregunta de Investigación.....	20
Objetivos	
1. Objetivo general.....	21

2. Objetivos específicos.....	21
Materiales y métodos:	
1. Diseño: “Revisión sistemática exploratoria”.....	22
2. Criterios de inclusión y exclusión.....	22
3. Fuentes de información y fecha de la última búsqueda	22
4. Estrategia de búsqueda.....	23
5. Selección y clasificación de los estudios.....	24
6. Análisis de Sesgos.....	25
7. Definición de las variables de estudio	26
Resultados	
1. Recolección de datos y selección de estudios.....	31
1.1 Descripción de los estudios incluidos.....	31
2. Descripción de Trauma oral crónico.....	37
2.1 Lesiones orales identificadas.....	37
2.2 Ubicación de TCO.....	38
2.3 Factores asociados al TCO.....	38
2.5 Relación entre el TCO Y CO.....	40
3. Análisis de sesgos.....	42
Discusión	51
Conclusiones	59
Referencias bibliográficas	61

Resumen

El trauma crónico oral (TCO) es la acción mecánica sostenida y de baja intensidad de un elemento injuriante, el cual afecta la mucosa oral por un tiempo prolongado. El TCO ha sido relacionado como uno de los factores etiológicos del cáncer oral (CO), sin embargo, existe escasez de evidencia al respecto. El objetivo de este estudio fue determinar si el TCO es un factor predisponente para el CO.

Materiales y métodos: Se realizó una búsqueda de literatura utilizando las bases de datos MEDLINE, SCOPUS y EBSCO aplicando criterios de elegibilidad de idioma inglés, portugués y español; artículos de diez años de antigüedad, en humanos, casos y controles, y transversales. La metodología de búsqueda fue descrita en un diagrama de flujo PRISMA, y posteriormente tabulada para el análisis descriptivo.

Resultados: De un total de 891 artículos, 6 fueron seleccionados: 4 casos y controles y 2 corte transversal. Cinco artículos concluyeron que existe una asociación significativa entre TCO y CO, sin embargo, estos presentaron deficiencias metodológicas (49,3% de los criterios cumplidos) afectaron la validez de los resultados. Los factores asociados al TCO fueron las prótesis removibles desajustadas, dientes afilados y hábitos parafuncionales. La lesión más prevalente fue la úlcera traumática crónica.

Conclusiones: La literatura actual establece que existe una relación entre TCO y CO, sin embargo, esta evidencia es escasa, heterogénea y con falencias metodológicas, dificultando la profundización del tema. Se requieren estudios que apliquen métodos estandarizados con el fin de obtener resultados confiables de la relación entre ambos factores.

Introducción

El cáncer oral (CO) está aumentando en muchas partes del mundo, encontrándose dentro de los 10 cánceres más comunes a nivel mundial, ocupando el sexto lugar. Cada año se diagnostican alrededor de 355.000 casos de CO, correspondiendo al 2% de todas las neoplasias malignas de todo el mundo (1). Su importancia recae principalmente en que presenta una alta tasa de mortalidad y morbilidad, sumado a ello suele ser diagnosticado en etapas avanzadas de la enfermedad (2). Según Schaaïj-Visser et al., 2010, la sobrevivencia de los individuos es del 35% a los 5 años, en estadios III y IV (3).

Los labios, los dos tercios anteriores de la lengua, las superficies de la mucosa oral, encías, el piso de la boca, el paladar duro y blando, son áreas donde surge el CO (4). De los cánceres orales, el 90% corresponde al carcinoma espinocelulares, el cual es responsable de 350.000 muertes a nivel global (5)

Para la etiología de esta enfermedad existen diversos factores descritos que actúan como carcinogénicos: tabaco, alcohol, dieta proinflamatoria, virus, elementos químicos y físicos, etc. (6). Dentro de ellos encontramos el trauma crónico oral (TCO).

El TCO es la acción persistente de baja intensidad de un agente injurante en la mucosa oral, el que se asocia al uso permanente de prótesis desajustadas, dientes defectuosos y/o hábitos parafuncionales, como malos hábitos orales, masticación de tabaco o actuando como un factor potenciador en las personas que consumen tabaco y/o alcohol. La lesión más estudiada y asociada al TCO es la úlcera traumática crónica, principalmente por sus características clínicas e histológicas. Si bien esta lesión ha sido asociada a la presencia del CO, la evidencia en relación al TCO y CO es escasa, lo que se evidencia en que aún no sea considerada como una lesión potencialmente maligna (7).

El TCO ha sido relacionado como uno de los factores etiológicos del cáncer oral. Sin

embargo, existe una escasez de evidencia científica actualizada al respecto. Es por ello, que la siguiente revisión sistemática busca recolectar y sintetizar la evidencia científica que permita determinar si el trauma crónico oral (TCO) es un factor predisponente para el cáncer oral (CO) (8).

Marco Teórico

1. Cáncer Oral

1.1. Definición:

El cáncer oral (CO) corresponde a una neoplasia maligna, es decir, una multiplicación sin control de células anormales que invaden tejidos cercanos y pueden diseminarse a otras partes del cuerpo por medio de los sistemas sanguíneos y linfáticos (fuente: Instituto Nacional del Cáncer), que tiene su origen a nivel de labio interno, superficie dorsal de la lengua, encías, paladar duro o blando, mucosa bucal, piso de la boca y otras partes no especificadas de la cavidad oral, según la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (ICD-O)(9). Más del 90% de los cánceres orales provienen de células escamosas ubicadas en la epidermis, causando el carcinoma de células escamosas (CCE) (10). El porcentaje restante corresponde a tumores odontogénicos malignos, melanoma, tumores de glándulas salivales menores, sarcomas y linfoma (10).

1.2. Epidemiología:

El cáncer oral es el 6to. más común a nivel mundial. Presenta variaciones en su prevalencia e incidencia dependiendo de la zona geográfica donde nos encontremos, siendo el más diagnosticado en países del sur de Asia, como Pakistán y la India. Su tasa de mortalidad se encuentra cercana al 50% y su morbilidad también es significativa, especialmente cuando se diagnostica de manera tardía (3)(4). Además, cada año el diagnóstico del CO, recae en 355.000 casos y representa un total del 2% de las neoplasias malignas del mundo (1).

Aquella población perteneciente a un nivel socioeconómico (NSE) bajo en países en desarrollo, tienen mayor probabilidad de padecer CCE, debido a la falta de autocuidado y de conocimiento sobre la exposición a factores de riesgo como el tabaco y alcohol, los cuales en conjunto tienen un efecto sinérgico, aumentando aún más el

riesgo, hasta en un 50% (9). Asimismo, esta enfermedad tiene mayor prevalencia en hombres y personas de mayor edad (1).

“La tasa de incidencia estandarizada por edad proyectada en todo el mundo de cáncer de labio y cavidad oral en 2018 es de 4,0 por 100.000 habitantes. Según los informes mundiales, la mayor proporción de cáncer bucal se diagnostica en Asia (64,2%), seguida de Europa (17,4%), América del Norte (7,6%), América Latina y el Caribe (5,6%), África (3,8%) y Oceanía (1,3%). Sin embargo, se observa un patrón de tasa de mortalidad ligeramente diferente con la tasa más alta observada en Asia (73,3%), seguida de Europa (13,6%), África (5,3%), América Latina y el Caribe (4,4%), América del Norte (2,9%) y Oceanía (0,56%)” (1).

Los estudios epidemiológicos relacionados con el CO se complican por la variedad anatómica de sitios en donde este se puede expresar, seguido de eso existen múltiples clasificaciones que dificultan la comparación entre ellos.

1.3. Epigenética y cáncer oral:

La epigenética, es el conjunto de procesos moleculares que modifican la expresión de genes, sin alterar el ADN, produciendo proteínas diferentes que influyen en el fenotipo del individuo, este proceso permite dar direccionalidad al lugar, tiempo y forma en que se utiliza la información genética para cada función celular (11). Los procesos epigenéticos son reversibles y susceptibles a factores ambientales como la dieta proinflamatoria, tabaco, alcohol, estrés, falta de actividad física, entre otros.

Entre los procesos epigenéticos, encontramos la metilación del ADN, los ARN de interferencia y la modificación de histonas no covalentes y covalentes; los que pueden actuar de manera sinérgica (12).

Los factores ambientales llevan a que los tejidos comiencen procesos de adaptación, donde las células resisten el estímulo agresor, pero posteriormente el estrés

metabólico constante genera un daño irreversible, se establece una lesión celular caracterizada por diferentes niveles de displasia, estas pueden ser leves, moderadas o grave, según su mayor o menor probabilidad de convertirse en tumores malignos (13).

Las alteraciones a nivel celular darán como resultado células hijas con una serie de características y comportamientos distintos a las que conforman el tejido circundante, entre ellos encontramos: inestabilidad genómica, proliferación descontrolada, evasión inmunológica, inmortalidad, resistencia a la muerte programada, inflamación y angiogénesis (los nuevos vasos sanguíneos sumados a los linfáticos permiten la invasión local y a distancia).

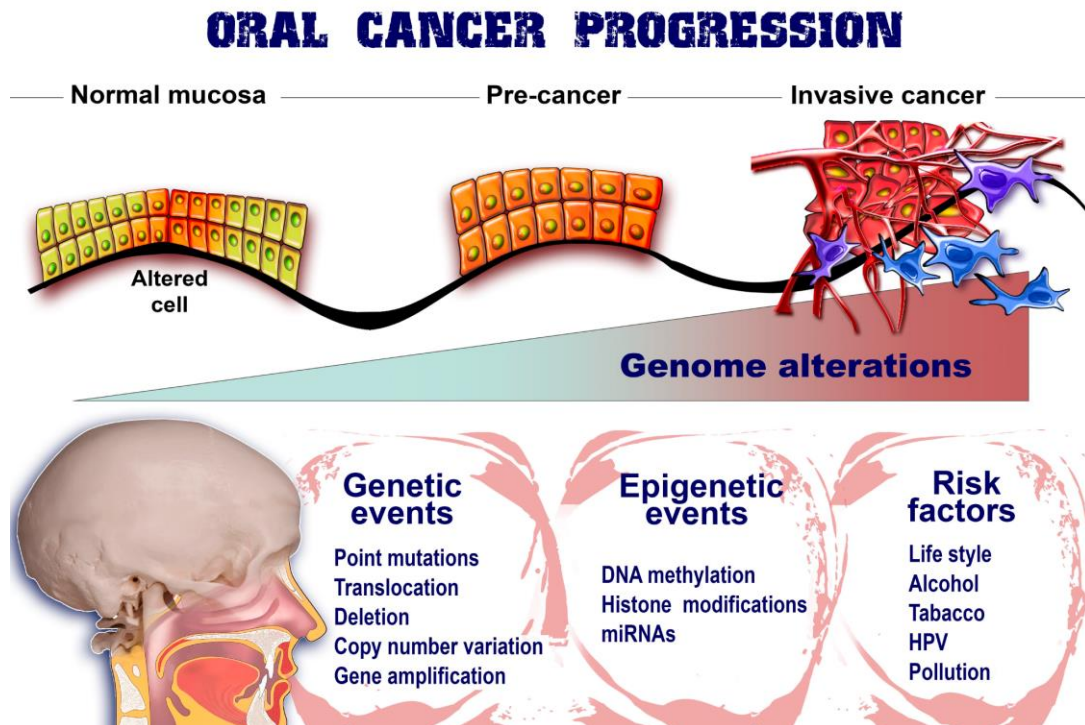


Figura 1: “Adaptado de E Int. J. Mol. Sci. 2018, 19, 670” (12)

1.3.1. Metilación del ADN:

Es un mecanismo que consiste en agregar un grupo metilo en la estructura de la proteína, generando la inhibición de factores de transcripción (15). Este mecanismo es

responsable de la inhibición de genes y de la arquitectura de la cromatina que ocurren principalmente en las islas CpG, las que se componen de varios dinucleótidos. En la normalidad los genes promotores presentan zonas metilizadas que son las islas CpG, y zonas no metilizadas para los tejidos diferenciados y no diferenciados. En las patologías malignas las islas CpG presentan una metilización aberrante, lo que lleva a la expresión de genes alterados y silenciamiento de supresores tumorales. Un ejemplo de esto, las p16 y p53 suelen ser afectadas por la metilación del ADN, en su caso los promotores que se encargan de impedir la sucesión en el ciclo celular de la fase G0 a la fase S. Al ser metilizados estas proteínas no se expresan y ocurre la detención del ciclo celular (12).

1.3.2. Modificación no covalente de histonas:

Los nucleosomas se encargan de compactar las hebras de ADN para que puedan ser almacenadas en el núcleo de la célula, donde se encuentren dentro de la cromatina está determinado por genes promotores, los cuales se distribuyen de manera aleatoria e incluso generan zonas libres de nucleosomas. Su localización es importante, ya que afecta el acceso a factores de transcripción en zonas específicas dentro de la cromatina. Cuando es modificada la posición de los nucleosomas se puede conducir a la estimulación o inhibición de la transcripción y afectar el fenotipo de las células (12,16).

Las histonas pueden presentar variantes, siendo conocidas la H3.3 y la H2A Z. Este tipo de proteínas se incorporan a lo largo del ciclo celular y su activación desemboca en la protección de procesos de metilación del ADN o la promoción de otros genes (12).

1.3.3. Modificaciones covalentes de las histonas:

Las histonas están constantemente presentando modificaciones en su estructura a lo largo del ciclo celular. Estas pueden ser alteradas por procesos de metilación, fosforilación, acetilación, entre otros. El cambio en la arquitectura de las histonas

conllea a la promoción o inhibición de la transcripción de los genes y de las vías de señalización. La modificación de las histonas no es al azar, existen patrones que coordinan a las enzimas, como agregar o eliminar los grupos metilos u acetilos según la funcionalidad que requiere la célula. Cuando estos patrones se ven alterados, los procesos de modificación se vuelven favorables para el desarrollo del cáncer oral (17).

1.3.4. ARN de Interferencia (ARNi):

Son ARN, endógenos, no codificantes de enzimas que alteran el proceso de expresión proteica, que se encuentran en los procesos de proliferación celular, desarrollo, diferenciación y apoptosis (11). Estos actúan uniéndose a la secuencia complementaria del ARNm promoviendo la degradación del ARN mensajero o la inhibición de la transcripción, lo que resulta en la disminución de la síntesis de las proteínas codificadas (18). En el cáncer, estas moléculas se expresan de forma alterada, existiendo una disminución de los ARNi supresores de los eventos oncogénicos y el aumento de ARNi promotores tumorales. En el cáncer oral, los ARN de interferencia afectados corresponden a los de la familia miR-34, correspondientes a supresores tumorales (12).

1.4. Apariencia y sitios anatómicos frecuentes:

La apariencia clínica del CO puede ser muy variable, entre ellas encontramos lesiones blanquecinas, papilomatosas (con apariencia de verrugas), exofíticas, altamente pigmentadas como los melanomas, etc. pero la más común es la úlcera traumática (3). Los sitios con mayor frecuencia de CO son la lengua, principalmente en los bordes laterales y superficie ventral, seguida de encía y reborde alveolar, mucosa bucal, piso de la boca, paladar duro y blando y mucosa labial según datos obtenidos por el estudio de Piemonte E et al., 2018 (18).

1.5. Factores predisponentes del cáncer oral.

El cáncer oral está influenciado por factores de riesgo, entre los cuales se destacan el alcohol, el tabaquismo, la alimentación poco saludable, la infección por los virus del papiloma humano y el trauma crónico oral. El riesgo de cáncer oral aumenta al estar expuesto a más de uno de estos factores, los cuales son considerados modificables.

1.5.1. Alcohol.

El consumo excesivo de bebidas alcohólicas está implicado en el desarrollo de cáncer oral. Es capaz de actuar como un factor de riesgo local y sistémico, debido a que aumenta la permeabilidad de la mucosa oral, favoreciendo así la penetración de carcinógenos, como el tabaco; además de provocar la disolución de los componentes lipídicos del epitelio, lo que ocasiona atrofia del tejido y a nivel del ADN genera interferencias en su síntesis y reparación. Igualmente genera disminución del flujo salival y afecta la facultad del hígado para combatir con compuestos dañinos y agentes posiblemente cancerígenos. A su vez, causa un deterioro de la inmunidad innata y adquirida, lo que provoca un incremento de la susceptibilidad a neoplasias e infecciones (10). Sin embargo, el rol del alcohol como factor independiente aún no está claro, se ha demostrado que el desarrollo de CO no es de exclusiva responsabilidad del etanol, sino que actúa de manera conjunta con el tabaco, provocando en casos particulares el riesgo de desarrollar cáncer oral (20).

1.5.2. Tabaco.

La literatura científica actual, indica que existe una firme relación entre el tabaquismo y el cáncer bucal, incluso el acto de fumar tabaco genera un riesgo tres veces mayor de desarrollar cáncer oral en comparación con las personas no fumadoras. Además, se ha comprobado que los individuos que dejaron de fumar de hace cuatro años, disminuyeron el riesgo de CO en un 35% en comparación de quienes continúan fumando. También, se ha comprobado que estar expuesto a un ambiente con humo

de cigarrillo, favorece el riesgo de cáncer oral por sus compuestos químicos pre-cancerígenos, los cuales están identificados y agrupados en tres grupos: nitrosaminas, benzopirenos y aminas aromáticas. El metabolismo enzimático oxidativo altera estas sustancias y genera un producto pobre en electrones, capaz de unirse covalentemente al material genético y así causar un aducto de ADN. Además, las enzimas oxidativas pueden originar radicales libres, caracterizados por poseer electrones desapareados, que los hacen reactivos y capaces de promover mutaciones. Al consumir tabaco, el epitelio se expone a radicales libres de oxígeno y nitrógeno, y los niveles elevados de estas especies químicas se encuentran presentes en el precáncer y cáncer oral. Además, pueden afectar los mecanismos de defensa antioxidantes (10).

1.5.3 Dieta y nutrición.

Aunque los principales factores de riesgo en la generación del CO son el consumo de alcohol y el tabaco, en la literatura se ha evaluado la relación entre los hábitos dietéticos y el riesgo de desarrollar cáncer oral. Los alimentos ricos en factores proinflamatorios pueden aumentar el riesgo de desarrollarlo, mientras que otros compuestos alimentarios pueden actuar como elementos protectores. El potencial inflamatorio de la dieta, se determina por un equilibrio entre ambos (4).

Existen varios componentes bioactivos de micronutrientes, como los polifenoles, licopenos, flavinas, minerales, vitaminas, curcuminoides, carotenos, almidones de digestión lenta, ácido fólico y ácido graso omega, los cuales se encuentran presentes en frutas y verduras, así como también en productos animales. Estos compuestos bioactivos, podrían prevenir el cáncer oral, gracias a sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, anti proliferativas y antiangiogénicas (4).

Se ha evidenciado que una dieta proinflamatoria está asociada con un mayor riesgo de CO, por medio de la generación de IL-6 y homocisteína. Estas moléculas bioactivas reaccionan ante un proceso inflamatorio y aportan al entorno tumoral. También, las citoquinas y otros biomarcadores pueden activar factores de transcripción

inflamatorios capaces de intervenir en el inicio y promoción del CO. Los factores proinflamatorios presentes en una dieta rica en alimentos con hierro, como carnes rojas, huevos y legumbres, se han asociado al CO, debido a que el hierro interviene en procesos de metabolismo, crecimiento y multiplicación celular, conduciendo así a la producción de radicales libres y compuestos nitrogenados, los cuales son dañinos para la célula (4).

1.5.4. Virus del papiloma humano (VPH).

Las infecciones por los virus del papiloma humano, son las infecciones virales de transmisión sexual más comunes en todo el mundo. Se ha sugerido que los VPH son una causa etiológica del cáncer oral (21). El contagio se apoya en una transmisión horizontal genital-oral. Este nexo se basa en la relación de este tipo de virus con el cáncer de cuello uterino (22). La asociación aún es discutible. Sin embargo, en un metaanálisis del año 2016, se mostró una asociación del VPH con los cánceres orales y orofaríngeos (21). Además, un estudio del año 2021 investigó la relación entre los genotipos de alto riesgo de los virus del papiloma humano (VPH16 y VPH18) y el cáncer de diferentes sitios en la cavidad bucal. El estudio llegó a la conclusión que la infección por VPH16 puede aumentar el riesgo de desarrollar cáncer en las encías, la lengua, el paladar y el piso de la cavidad bucal (23).

2. Trauma Crónico Oral

2.1. Definición de Trauma Crónico Oral (TCO).

El Trauma Crónico Oral es la acción mecánica repetitiva, sostenida y de baja intensidad de un elemento injuriente intraoral que afecta a la mucosa por un periodo de tiempo prolongado (8). Este daño puede ser generado por dientes defectuosos, prótesis removibles desajustadas y/o parafunciones, malos hábitos orales, la masticación de tabaco o de hojas de coca, entre otros; actuando de manera separada o combinada. Existen múltiples lesiones asociadas al TCO, entre ellas, se presenta la

úlceras traumáticas crónicas, la hiperplasia fibrosa papilar, queratosis por fricción, estomatitis subprotésica, morsicatio buccarum, además de agravar lesiones como el liquen plano, queilitis, estomatitis aftosa recurrente y la leucoplasia (7).

Para especificar y diferenciar de otros tipos de traumas, como los de carácter químico, erosivo o mecánico que no se consideran un TCO, Piemonte E et al., 2018, definió una serie de criterios para determinar la presencia de TCO, lo que se aplica tanto a mucosas sanas como a tejidos con alguna patología oral preexistente. Estos criterios son (7):

- La lesión es compatible con un origen mecánico de evolución superior a un mes. Por ejemplo: queratosis, atrofas, eritemas y ulceraciones.
- El factor mecánico que genera la injuria debe estar presente antes de la aparición y/o cambio de las lesiones.
- El agente mecánico debe estar en contacto directo con la lesión durante movimientos funcionales, parafuncionales o en decúbito.

2.2. Factores asociados al trauma crónico oral.

Se han descrito múltiples factores responsables del TCO, los que pueden actuar de manera individual como colectiva. Estos se pueden reunir en tres ámbitos: los hábitos parafuncionales (malos hábitos y alteraciones en la deglución), prótesis removibles dentales mal ajustadas (rebordes afilados, flancos sobreextendidos, pérdida de retenedores y contenciones) y dentales (dientes extruidos, diastemas, dientes mesializados y/o lingualizados, con gran destrucción coronaria, fracturas o restauraciones defectuosas, restos radiculares y dientes afilados), además de la masticación de tabaco, nuez de areca, hojas de coca, etc. (7).

2.2.1. Factores Dentarios.

Si bien suele mencionarse en la literatura como un factor de TCO, en la actualidad muy pocos artículos mencionan que han estudiado específicamente los dientes con destrucción coronaria o restos radiculares y su asociación con el cáncer oral, incluso la evidencia no parece ser lo suficientemente significativa como para apoyar que los dientes rotos y/o afilados sean factores de riesgo para causar cáncer oral. En cambio, los dientes en malposición que están en constante contacto con la mucosa oral si han sido relacionados con CO (7).

2.2.2. Factores Protésicos:

Prótesis Removibles desajustadas: se considera una prótesis removible desajustada cuando esta presenta algún daño en su estructura, que puede ser causada por la fatiga del material, uso más allá de su vida útil estipulada, mal cuidado por parte del operador, material de fabricación, y diseño no adecuado al paciente, que se expresa en falta de retenedores, rebordes sobreextendidos, falta de retención y estabilidad. Todos estos elementos pueden ocasionar lesiones en la mucosa oral (24).

Material de prótesis removibles: Las prótesis removibles son fabricadas a partir de materiales metálicos y/o acrílicos. Estos últimos liberan una serie de químicos que pueden causar irritación e inflamación en los tejidos bucales o reacciones alérgicas, sin embargo, no se ha encontrado evidencia actualizada que respalde una relación entre el TCO y el material de fabricación de las prótesis dentales (24).

2.2.3. Factores funcionales:

Masticación de tabaco: las hojas de tabaco son preparadas y consumidas de diferentes maneras, una de ellas es a través de la masticación tanto de la hoja pura o sustancias comestibles fabricadas a base de tabaco. Independiente de la modalidad, el tabaco genera adicción ya que presenta nicotina, químico que además es

cancerígeno. Una de las formas más comunes de masticar tabaco es el chimó: pasta viscosa, gelatinosa de color negro que está compuesta por hojas de tabaco maduro curado y esencias como harina, miel, pimienta, melaza, clavos de olor, cenizas de café, vainilla, cascara de plátano o papa, entre otros. En la antigüedad, para las culturas de centro y Sudamérica, su uso recaía principalmente en la medicina preventiva y curativa, siendo utilizado como antiséptico, antiinflamatorio, antitético, antiparasitario, pasta dental, blanqueador dental, analgésico dental, incluso como repelente o para fumigación de plantaciones. Hoy en día, su consumo está ligado a la mitigación del hambre, frío, cansancio, estrés, como sustituto del cigarro o en combinación con alcohol, y en el ámbito religioso con propósitos espirituales (25).

El consumo del chimó puede generar una serie de cambios en los tejidos orales que pueden ser a corto, mediano y largo plazo (25). A corto plazo se visualizarán cambios en los procesos inflamatorios generados por la absorción de la nicotina a través de la mucosa oral; a nivel del sistema cardiovascular la presión sanguínea se verá afectada. A mediano plazo: cuando el consumo es mayor a dos años, se podrían visualizar pigmentaciones dentarias, recesión gingival, leucoplasia e hiperqueratosis, además del empeoramiento de la enfermedad periodontal. A largo plazo, es decir cuando se presentan más de 10 años de consumo, se podrían visualizar lesiones premalignas severas y cáncer oral (25).

La zona afectada va a depender del sitio de colocación del tabaco, que preferentemente es en el piso de boca, fondo del surco vestibular, paladar duro, mucosa yugal y la porción ventral de la lengua, así como de la frecuencia y el tiempo en boca (25).

2.3. Lesiones asociadas a TCO.

2.3.1. Lesiones traumáticas agudas:

Úlceras de origen traumático: consiste en la pérdida de epitelio, suelen ser dolorosas, reactivas, y su aparición depende de un factor injuriante, suelen aparecer en zonas de oclusión. Histológicamente son lesiones que se caracterizan por la pérdida de epitelio con un infiltrado inflamatorio a base de polimorfonucleares y linfocitos que cubre al tejido conectivo. El tejido suele recuperarse luego de dos semanas de iniciada la lesión y con el agente causal eliminado, si esto no sucede es importante realizar la biopsia de la zona (7).

2.3.2. Lesiones traumáticas crónicas:

Son lesiones generadas por un agente mecánico injuriante que persiste por un tiempo prolongado, algunas de estas lesiones permanecen luego de eliminado el estímulo injuriante (26). Lazos J et al., 2017, las clasificó en dos tipos de lesiones: benignas y la úlcera traumática crónica (7). Las lesiones benignas son: la hiperqueratosis friccional, morsicatio buccarum, el fibroma traumático, la hiperplasia inflamatoria papilar, hiperplasia fibrosa focal y la estomatitis subprotésica (7).

Hiperqueratosis Friccional:

Corresponde a una fricción constante de baja intensidad en la mucosa oral la cual genera un aumento de los queratinocitos presentes en el epitelio. Clínicamente se visualiza como una lesión blancale, de carácter asintomático y que no se desprende al raspado, que suele encontrarse en zonas de roce como las brechas edéntulas y en zonas de oclusión dentaria. Debido a que su diagnóstico es clínico, es fundamental realizar el diagnóstico diferencial con otras lesiones de clínica similar como es el liquen plano o la leucoplasia. (27)

Morsicatio Buccarum:

Son lesiones blanquecinas con un patrón de erosiones y sin eritema marginal inflamatorio, que se ubican en la mucosa yugal o labial, no se desprenden al raspado. Sus causas son el hábito parafuncional de masticación constante y de manera compulsiva de la mucosa. Se elimina la lesión rápidamente cuando cambian hábitos conductuales o tratamientos dentales (27, 28).

Fibroma Traumático:

Son lesiones delimitadas a la zona donde se presenta el trauma, acostumbran a ser asintomáticas, pero si existe una proliferación nerviosa de tipo sensitiva en el lugar de la lesión pueden generar dolor (28). Generalmente suele ser del mismo color de la mucosa sana circundante, de consistencia fibrosa y firme. El tratamiento consiste en la eliminación del factor causal (27).

Hiperplasia inflamatoria papilar:

Es un aumento de volumen en forma de proyecciones papilares, de consistencia blanda, que puede fibrosarse o ulcerarse. Suelen visualizarse en el paladar de pacientes portadores de prótesis removibles con bóveda palatina, este aditamento en forma de corazón se diseñaba para mejorar la retención de las prótesis removibles, actualmente no se indica por producir lesiones en la fibromucosa palatina y por existir nuevos métodos para mejorar la retención y estabilidad del aparato protésico (28).

Hiperplasia fibrosa focal:

Es una lesión reactiva inflamatoria hiperplásica de tejido conectivo que prolifera ante un trauma crónico, de carácter benigno. Puede presentarse en cualquier parte de la cavidad oral, pero predomina en la mucosa yugal, dorso y borde lateral de lengua, reborde alveolar edéntulo y en menor frecuencia en el paladar. Suele ser una lesión asintomática, de crecimiento lento, de forma redondeada con contornos bien definidos y limitados, de base sésil o pediculada, con una coloración similar a la mucosa circundante. Es más frecuente en mujeres que hombres. Histológicamente es una lesión de tejido conectivo denso, no encapsulada y la superficie epitelial suele ser atrófica, cubierta con un epitelio hiperqueratinizado, que puede encontrarse ulcerada

debido al TCO. El tratamiento de elección es la escisión de la lesión junto con la erradicación de los agentes irritantes. La recidiva de la lesión es poco frecuente, y cuando se presenta es principalmente por la remoción incompleta de la lesión o porque se mantiene el TCO (7, 29).

Estomatitis subprotésica:

lesión generada por la irritación persistente de la mucosa oral de las zonas edéntulas rehabilitadas con prótesis removibles, suele ubicarse en el paladar y en el piso de boca. Su etiología es multifactorial, principalmente asociada al trauma crónico ocasionado por el desajuste del aparato, malos hábitos, prótesis no higienizada, reacción alérgica por el material de fabricación de la prótesis, infecciones por candidiasis, consumo de tabaco y/o alcohol, alteraciones nutricionales, hipo salivación y enfermedades sistémicas preexistentes. Dependiendo de la gravedad de la lesión, se clasifica en tres grados: el grado I, es el que se caracteriza por puntos o áreas hiperémicas localizadas, es asintomático; el grado II, es donde la mucosa presenta una inflamación difusa, eritema generalizado, la que puede estar atrófica e hiperémica y presentar sintomatología, y el grado III o inflamación granular, en esta se presenta una inflamación intensa, hiperemia de la mucosa y nódulos en el área recubierta por la prótesis (30).

El tratamiento depende del agente causal. Si se presentan desajustes de la prótesis removible el procedimiento consiste en educación, prevención, reparación de dientes y/o incluso realizar una nueva prótesis removible. En el caso de presentarse candidiasis se utilizan antifúngicos tópicos como la nistatina o el ketoconazol (30).

Úlcera traumática crónica:

La úlcera traumática crónica es una lesión que se caracteriza por la pérdida de sustancia profunda, que se presenta con un área amarillenta o sangrante rodeada de un halo eritematoso y de bordes crateriformes, los que no tienden a cicatrizar (27). Estas úlceras son de tamaño y profundidad variable, que suelen ser asintomáticas y ubicarse en el labio, en el borde lateral de lengua y en mucosa bucal (7, 27). En

portadores de prótesis removibles, se encuentran en el piso de boca y en el pliegue mucobucal (7). Histológicamente se evidencia un tejido hiperplásico en los márgenes y un tejido de granulación mixto en la base de la lesión, cubierto de un tejido fibroso. El infiltrado inflamatorio cuenta con polimorfonucleares, linfocitos y células plasmáticas (7).

Aguas S et al., ya en el año 2004, planteaba a la úlcera traumática crónica como una lesión potencialmente maligna, es decir, una alteración morfológica de la mucosa oral que antecede a una lesión maligna, que puede actuar como promotora o iniciadora de carcinogénesis, principalmente por su etiología, clínica e histología (31).

Su etiología consiste en el trauma mecánico crónico de baja intensidad ocasionado por prótesis desajustadas, retenedores, dientes con restauraciones defectuosas, dientes con grandes destrucciones coronarias, alimentos de consistencia dura y parafunciones como la interposición lingual y succión labial. El tratamiento en la mayoría de los casos se centra en la eliminación del agente causante, generando la curación de la lesión dentro de un periodo de 15 días, y como son lesiones de larga data y que no han cicatrizado en ese lapso, se debe realizar la biopsia de la lesión para verificar su diagnóstico y el seguimiento correspondiente (32).

2.4. Mecanismos de carcinogénesis asociados al trauma crónico oral.

En la actualidad aún no está especificado con claridad el mecanismo de carcinogénesis asociado al TCO, sin embargo, existen algunas líneas de investigación con estudios en animales e in vitro que buscan explicar, de qué forma el TCO puede actuar como un promotor y/o iniciador tumoral.

2.4.1. TCO como promotor tumoral en células previamente iniciadas.

Una de estas teorías plantea que el TCO puede actuar como factor promotor tumoral, se basa en que las neoplasias se desarrollan en dos fases: primero, la iniciación, causada por el consumo de alcohol y tabaco, agentes cancerígenos que generan

cambios genómicos en el epitelio de la mucosa oral y que desregulan el ciclo celular y la fase promotora.

Cuando se presenta una lesión, en el ciclo de la granulación este factor injuriante impediría la fibrosis manteniendo la fase de granulación inflamatoria, etapa que libera factores promotores que aumentan la mitosis de las células epiteliales ya alteradas genómicamente, lo que conlleva a un crecimiento neoplásico. En resumen, el TCO puede actuar como un agente promotor en pacientes fumadores o alcohólicos que presentan alteraciones subclínicas previas (33).

2.4.2. TCO y estrés oxidativo.

Otros autores plantean que por sí solo el TCO actuaría como factor tanto en la iniciación como en la promoción de la carcinogénesis, a través de la alteración del ADN y la liberación de radicales libres. El TCO al generar un microambiente inflamatorio crónico, permite la liberación de células inflamatorias que a su vez liberan mediadores inflamatorios como citoquinas, factor de necrosis tumoral, quimiocinas junto a la exposición de especies oxígeno y nitrógeno reactivas y la interleuquina 6 afectan la transcripción de la proteína ADN metiltransferasa 1, que es una proteína supresora tumoral, al afectarse esta proteína se genera una hipometilación de genes supresores tumorales y la disminución de micro ARN, esto en conjunto a la liberación de radicales libres (ROS/RNS), moléculas inestables generadas durante el metabolismo celular, que tiene la capacidad de dañar proteínas, membranas celulares e incluso el ADN. La disminución de moléculas antioxidantes y de los agentes detoxificantes, generan una inestabilidad genómica global que permitiría la iniciación del tumor como también su promoción (34).

2.4.3. TCO y citoqueratinas.

Para el estudio de lesiones premalignas y malignas se ha investigado las variaciones en la expresión de citoqueratinas, estos son biomarcadores de patrones de diferenciación celular, específicamente de la diferenciación en epitelios estratificados

(35). Un biomarcador es una molécula o proceso que se altera cuantitativa o cualitativamente por resultado de una condición precancerosa o cancerosa. Se produce por el propio tumor o como respuesta a la lesión por los tejidos circundantes. Actualmente existen múltiples tipos de marcadores tumorales, entre estos se encuentran el Ki 67, CK 19, el KI 67 es una proteína nuclear involucrada en los procesos nucleares y reguladores de la cromatina y el C19 una citoqueratina encargada de procesos de cicatrización y renovación (35, 36).

El TCO puede actuar como un estímulo aumentando las células inmaduras que presentan Ck19, estas son citoqueratinas ácidas que se encuentran en epitelios simples, ductales y glandulares; éstas se encargan de la autorrenovación del epitelio y de la cicatrización. Estas células son conocidas por su inestabilidad genómica, por lo que su presencia constante en las capas suprabasales del epitelio oral, en conjunto a otros carcinógenos generan un aumento de la proliferación e inmadurez celular, lo que en conjunto a otros carcinogénicos puede generar una transformación a células malignas (35).

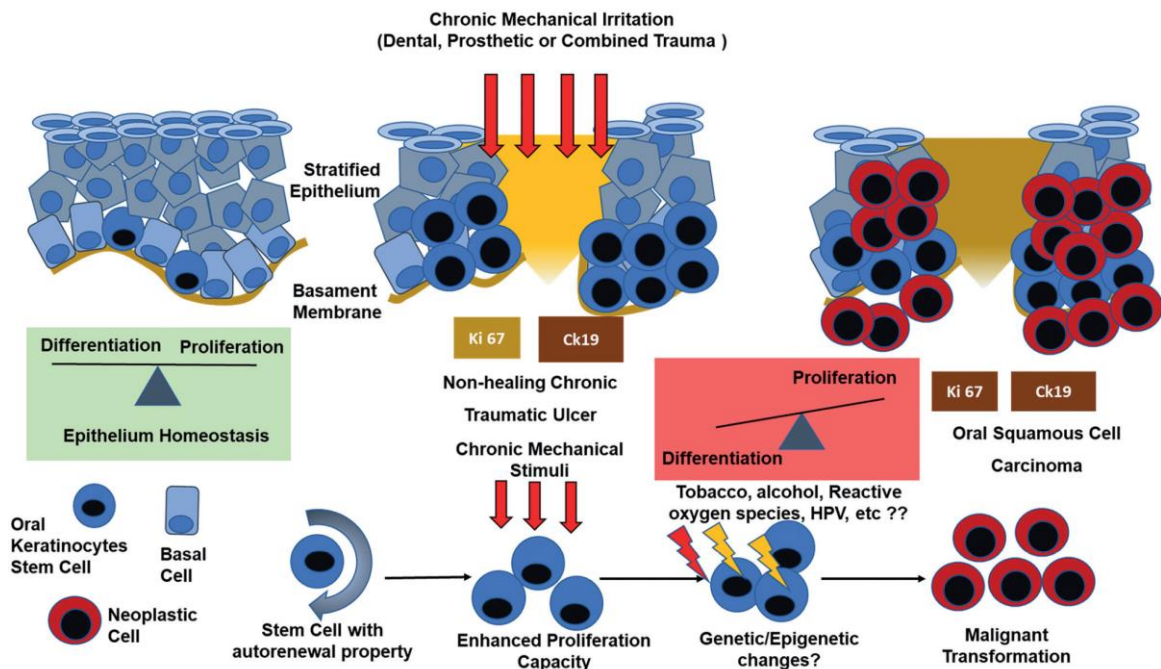


Figura 2: Adaptado de Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2020;25(5):706–13. (35)

Pregunta de Investigación

¿Las personas que presentan lesiones a nivel oral causadas por traumas crónicos orales en comparación a personas sin lesiones traumáticas tienen mayor predisposición a presentar cáncer oral (CO) en un periodo de tiempo determinado?

Objetivos

Objetivo General: Determinar si el trauma crónico oral (TCO) es un factor predisponente para el cáncer oral (CO).

Objetivos específicos:

1. Identificar los tipos de lesiones orales asociadas a TCO.
2. Describir la metodología utilizada para identificar asociación de TCO y CO.
3. Identificar factores adicionales asociados al estudio de TCO y CO.

Materiales y Métodos

1. Diseño: revisión sistemática exploratoria.

Se llevó a cabo una revisión sistemática exploratoria de la literatura científica disponible, utilizando las sugerencias del manual Cochrane de revisiones sistemáticas y la declaración prisma (37).

2. Criterios de inclusión y exclusión.

Se establecieron criterios de inclusión y exclusión, que fueron aplicados posterior a la búsqueda de la literatura, estos se encuentran expuestos en la tabla I.

Tabla I: Resumen de criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión	Criterios de Exclusión
Estudios publicados en español, portugués e inglés.	Reportes de casos.
Con un máximo de 10 años de antigüedad (hasta el 2011).	Cartas al editor.
Estudios en humanos.	Revisiones sistemáticas.
Estudios de casos y controles.	Metaanálisis.
Estudios transversales.	Estudios de Cohorte.
-	Artículos que no se relacionen con los objetivos de la investigación.
-	Artículos cuya metodología no permite obtener conclusiones claras de acuerdo al objetivo general planteado.
-	Imposibilidad de acceder al estudio completo.

3. Estrategia de búsqueda.

Se realizó una búsqueda de artículos científicos en las bases de datos biomédicas Medline, Scopus y Ebsco de manera simultánea, utilizando las siguientes llaves de búsqueda: “dental trauma AND oral cancer”; "mucosal trauma” AND “oral cancer”; "dental trauma” AND “squamous cell carcinoma”; “mucosal trauma” AND “squamous cell carcinoma”; "dentures" AND "oral cancer";"dentures" AND "squamous cell carcinoma"; "mechanical irritation" AND "oral cancer"; "mechanical irritation" AND "squamous cell carcinoma", para luego filtrar los resultados según los criterios de inclusión de años, desde el 2011, estudios en humanos e idioma inglés, español y portugués. La selección de los términos para la pregunta de investigación se realizó considerando aquellas palabras más nombradas en diferentes artículos que formaron parte del marco teórico.

De manera general, en las tres bases de datos se incluyó el operador booleano AND, con el propósito de relacionar los términos y responder a la pregunta de investigación.

Tabla II: Disposición de la búsqueda bibliográfica en base de datos Medline, EBSCO y Scopus.

Base de datos	Medline	EBSCO	Scopus
Términos de cáncer oral	oral cancer squamous cell carcinoma	oral cancer squamous cell carcinoma	oral cancer squamous cell carcinoma
Términos de trauma crónico oral	mucosal trauma mechanical irritation dentures	mucosal trauma mechanical irritation dentures	mucosal trauma mechanical irritation dentures

	dental trauma	dental trauma	dental trauma
Filtros	Años 2011 a 2021 Idioma español, inglés, portugués Estudios en humanos	2011 a 2021 Idioma español, inglés, portugués Estudios en humanos	2011 a 2021 Idioma español, inglés, portugués Estudios en humanos
Búsqueda Final	"dental trauma AND oral cancer"; "mucosal trauma" AND "oral cancer"; "dental trauma" AND "squamous cell carcinoma"; "mucosal trauma" AND "squamous cell carcinoma"; "dentures" AND "oral cancer"; "dentures" AND "squamous cell carcinoma"; "mechanical irritation" AND "oral cancer"; "mechanical irritation" AND "squamous cell carcinoma"	"dental trauma AND oral cancer"; "mucosal trauma" AND "oral cancer"; "dental trauma" AND "squamous cell carcinoma"; "mucosal trauma" AND "squamous cell carcinoma"; "dentures" AND "oral cancer"; "dentures" AND "squamous cell carcinoma"; "mechanical irritation" AND "oral cancer"; "mechanical irritation" AND "squamous cell carcinoma"	"dental trauma AND oral cancer"; "mucosal trauma" AND "oral cancer"; "dental trauma" AND "squamous cell carcinoma"; "mucosal trauma" AND "squamous cell carcinoma"; "dentures" AND "oral cancer"; "dentures" AND "squamous cell carcinoma"; "mechanical irritation" AND "oral cancer"; "mechanical irritation" AND "squamous cell carcinoma"

A continuación, se explica de manera más detallada para determinar las llaves de búsqueda adecuadas. Para la base de datos Medline, se utilizó la herramienta MeSH Terms, donde cada concepto de forma individual se buscó como términos registrados (MeSH). Luego se eligieron los términos más concordantes a la pregunta de investigación y que en conjunto generaban una búsqueda más atinente, obteniendo los resultados expresados en la tabla II. En la búsqueda primaria se utilizaron términos MeSH debido a las ventajas inherentes que presentan estos. Empleando estos términos se logró realizar las llaves de búsqueda especificadas en la tabla II, que arrojaron resultados concordantes con la pregunta de investigación. A estas llaves de búsqueda se le aplicaron los siguientes filtros: máximo de 10 años de antigüedad, filtro de idioma (español, inglés y portugués), casos y controles, estudios transversales.

Se realizó una búsqueda avanzada en la base de datos biomédicos EBSCO, seleccionando las mismas llaves de búsqueda utilizadas en Medline, para posteriormente utilizar los siguientes filtros: máximo 10 años de antigüedad e idioma (español, inglés y portugués). El filtro de tipo de estudio tuvo que ser aplicado manualmente por el investigador leyendo la descripción del artículo entregada por el servidor.

Se realizó una búsqueda avanzada en la base de datos biomédicos SCOPUS aplicando las mismas llaves de búsqueda anteriores y los criterios de inclusión de máximo 10 años de antigüedad, estudios en humanos, idioma (español, inglés y portugués, estudios casos y controles, transversales. Cabe destacar que Scopus permitió realizar el filtro por el diseño de estudio automáticamente.

2.4. Selección y clasificación de los estudios.

La estrategia de búsqueda se ejecutó de forma avanzada por 3 investigadores de manera simultánea. Se utilizaron llaves de búsqueda común para los tres buscadores, empleando las palabras claves seleccionadas previamente de manera conjunta. Se realizó una base de datos sistematizada en Excel, recopilando el total de artículos

encontrados de manera independiente por cada investigador en cada base de datos, generando una hoja de cálculo individual para la información encontrada en cada una de ellas.

Luego de aplicados los criterios de inclusión, los artículos seleccionados fueron examinados según el título, que debía corresponder a los objetivos de la investigación. En el caso de los artículos que no se pudo acceder al texto completo, estos fueron rechazados. Los artículos restantes fueron solicitados para ser recuperados y para determinar su elegibilidad, posterior a ello se analizó el resumen y se aplicaron los criterios de exclusión. Para continuar con la fase de elegibilidad, se realizó lectura completa de los artículos aplicando los criterios de inclusión y exclusión. Se determinaron los artículos incluidos para posterior evaluación y análisis. Cuando se presentaron casos donde el investigador no logró tomar una decisión en base al resumen, el artículo fue marcado como “dudoso”, para su posterior lectura completa y discusión por parte de un cuarto revisor que fueron los tutores, expertos en el área de patología oral. Para continuar con la fase de elegibilidad se realizó la lectura completa de los artículos seleccionados, en este paso se excluyeron los artículos que por metodología no respondieron a los objetivos de la investigación. Lo anteriormente mencionado se resume en el diagrama PRISMA, correspondiente a la figura 1 (37).

Identificación de estudios a través de bases de datos y registros.

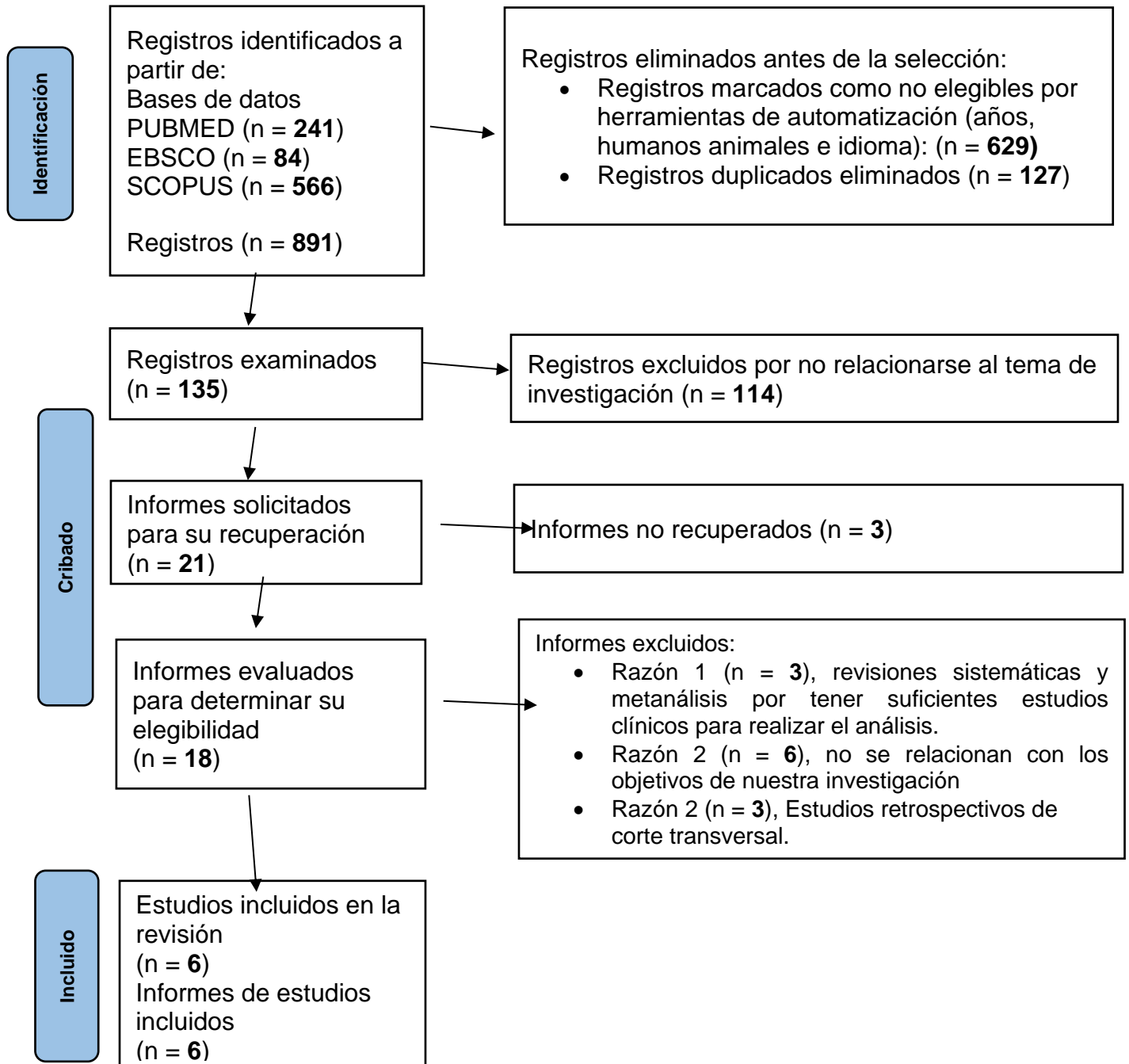


Figura 2: Diagrama de flujo de la selección de artículos para la revisión sistemática exploratoria, según criterios de inclusión, exclusión y análisis de calidad.

2.5. Análisis de calidad de los estudios.

Es muy importante revelar las fortalezas y debilidades de los estudios seleccionados. Este proceso de análisis de calidad se desarrolló para determinar si los resultados de las publicaciones seleccionadas pueden ser incluidos en la elaboración de estudios secundarios. Para el análisis de estudios transversales, cohortes, casos y controles se utilizó la pauta ARRIVE (38).

Tabla III. Resultados de evaluación y análisis de calidad según pauta ARRIVE.

Estudio	Puntuación	Porcentaje
Dholam K, et al. 2017	16.5	75%
Gilligan G, et al. 2020	18	81,8%
Rotundo L, et al. 2013	20	90.9%
Piemonte E, et al. 2018	19.5	88.6%
Jain P, et al. 2016	7	31%
Bernandes V, et al. 2019.	10.5	47.7%

2.6. Descripción de las variables de estudio.

La totalidad de las variables de estudio que se clasificaron como independientes se detallan en la tabla IV.

Tabla IV: Descripción de variables de estudio.

Variable	Tipo de variable	Definición Conceptual	Categoría	Medidas
Diseño de estudio.	Cualitativa Nominal.	Clasificación según los procedimientos, métodos y técnicas mediante los cuales el investigador selecciona a los pacientes, recoge una información, la analiza e interpreta los resultados.	1. Casos y controles 2. Transversal	Proporción.
Método de recolección de datos	Cualitativa nominal	Proceso mediante el cual, los investigadores capturan la información que requieren,	1. Cuestionario 2. Examen clínico con confirmación histopatológica. 3. Uso de	Proporción.

		siendo su fin llevar a cabo un estudio.	Inmunomarcadores. 4. Biopsia.	
Lesiones de la mucosa oral encontradas.	Cualitativa nominal.	Conjunto de alteraciones que se localizan en los tejidos blandos de la cavidad oral.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Úlcera traumática aguda. 2. Hiperqueratosis friccional 3. Morsicatio buccarum. 4. Fibroma traumático. 5. Hiperplasia fibrosa papilar. 6. Hiperplasia inflamatoria focal. 7. Hiperplasia fibrosa. 8. Estomatitis subprotésica. 9. Úlcera traumática crónica 	Proporción.
Ubicación de la lesión de la mucosa oral.	Cuantitativa Nominal.	Zona de los tejidos blandos de la cavidad oral donde se presenta una	<ol style="list-style-type: none"> 1. Borde lateral de lengua. 2. Mucosa mandibular. 3. Encía. 	Proporción.

		lesión de mucosa oral.	4. Piso de boca.	
Trauma crónico oral	Cualitativa nominal	Acción mecánica repetitiva ejercida por un agente intraoral injuriente.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prótesis dental en buen estado. 2. Dientes afilados. 3. Prótesis dentales desajustadas. 4. Tejido de soporte de la prótesis inadecuado. 5. Pérdidas de retenedores. 	Proporción.

Resultados

1. Descripción de los estudios incluidos:

De un total de 891 artículos, 6 fueron seleccionados: 5 casos y controles; 1 de corte transversal. En cuanto a la metodología utilizada 2 de los artículos (Dholam K, et al., 2017 y Jain P, et al., 2016) obtuvieron sus resultados solamente a partir de cuestionarios, 3 lo hicieron a partir de exámenes clínicos con confirmación histopatológica (Gilligan G, et al., 2020; Rotundo L, et. al 2013; Piemonte E, et al., 2018). Mientras que un solo estudio recolectó los datos a partir de muestras de hiperplasias fibrosas (Bernandes V, et. al. 2019). Las características de los estudios incluidos se expresan en la tabla V.

Tabla V: Principales características de los estudios incluidos. CO: cáncer oral; TCO: Trauma crónico oral; IHO: índice de higiene oral CCE: cáncer espinocelular, cáncer epidermoide; IMC: índice de masa corporal, COPD: Índice caries, obturado, perdido definitivo; *COPD e IHO: el artículo sólo describe que los datos de estos indicadores fueron recolectados a través del cuestionario.

Autores y año	País	Diseño de Estudio	Total (n)	N° Casos (n)	N° Control (n)	Método de recolección de datos	Principales Resultados	Conclusiones
Dholam K, et. al. 2017	India	Casos y Controles	170	85 Pacientes con edad entre 18 y 45 años, recién diagnosticados de CCE de cavidad oral	85 Pacientes de 18 a 45 años, sin antecedentes de traumatismos, lesiones precancer	Cuestionario: antecedentes demográficos, IMC, edad de diagnóstico de CCE, sitio, estadio y tratamiento. Consumo de frutas y verduras,	Los pacientes reportaron trauma dental en el 33% de los casos en comparación con el 4% de los controles; por lo tanto, se observó un mayor riesgo de CO en muestras que tenían trauma dental.	La mala higiene bucal, el TCO y las infecciones asociadas con dientes cariados y periodontalmente afectados aumentan el riesgo de CO.

				(labio, mucosa bucal, alvéolo inferior, triángulo retromolar, lengua, piso de boca, y paladar duro) y orofaringe.	osas, cancerosas o cualquier otra patología en la región de la cabeza y el cuello.	estrés, trauma dental, salud dental (COPD, IHO), salud general, antecedentes familiares de cáncer, tabaquismo (tipo, número y duración del hábito).	No se observaron diferencias significativas en la visita al dentista y el COPD entre casos y controles. Se presenta un mayor riesgo de CO en los casos y controles que obtuvieron una puntuación IHO de 3 a 4.	
Gilligan G, et al. 2020	Argentina	Estudio de casos y controles	79	41 pacientes que presentaban COCE, carcinoma in situ y carcinoma verrugoso, confirmado por examen histopatológico de rutina.	38 Personas con presencia de una lesión clínica objetiva (CTU) con evolución superior a un mes.	Examen clínico con confirmación Histopatológica y uso de inmunomarcadores Ck19 y Ki67.	El grupo que presenta cáncer oral obtuvo puntuaciones más altas para ambos biomarcadores (Ki67 y Ck19), pero solo hubo diferencias estadísticamente significativas para Ki67. Un 25% de las úlceras por TCO que no cicatrizaron obtuvieron puntuaciones medias positivas de Ck19 y mostraron un perfil inmunohistoquímico similar al del CO, sin embargo, no se encontró significancia estadística entre las puntuaciones del biomarcador y el TCO.	El patrón inmunohistoquímico alterado fue encontrado en varias muestras de TCO. El borde de la lengua presenta condiciones fisiológicas favorables para el desarrollo de eventos neoplásicos asociados con el TCO.

							El borde lateral de lengua fue el sitio más frecuente en presentar lesiones de mucosa oral.	
Rotundo L, et al. 2013	Brasil	Casos y Contróles	311	71 con diagnóstico de CCE confirmado histológicamente en boca.	240 Acompañaban a pacientes sin cáncer, o pacientes atendidos en unidades ambulatorias con excepción de la unidad de odontología.	Examen clínico con confirmación histopatológica. Cuestionario. El cuestionario consistía en preguntas de información sobre el estado socioeconómico y consumo de frutas, alcohol y tabaco, alimentos fritos.	El uso de prótesis dentales removibles no se asoció con el cáncer oral, pero la presencia de úlceras provocadas por prótesis dentales mandibulares mal ajustadas presentó una asociación estadísticamente significativa con el CO.	Las úlceras traumáticas relacionadas con el uso de prótesis removibles pueden estar asociadas con el riesgo de cáncer oral. Además, una aplicación y un seguimiento adecuado de las prótesis dentales representan un ámbito a considerar para la prevención del CO.
Piemonte E, et al. 2018	Argentina	Casos y Contróles	153	53 casos de CCE, in situ y verrugoso, confirmados histopatológicamente.	100 pacientes con un rango de edad similar que buscaban tratamiento dental	Examen clínico con confirmación histopatológica.	Se presentó asociación estadísticamente significativa entre el cáncer oral y la irritación traumática crónica en el grupo control independiente del consumo de alcohol y tabaco. No se encontró asociación	El TCO puede actuar como un cofactor en la carcinogénesis oral.

					en la misma institución . (Universidad de Córdoba) y período de tiempo.		estadísticamente significativa entre el tamaño del tumor y el TCO. El grupo de estudio, el 72% presentaba TCO.	
Jain P, et. al. 2016	Brasil	Casos y Contróles	280	140 casos de carcinoma oral recién diagnosticados en sitios anatómicos con mayor prevalencia de úlceras por trauma crónico oral.	140 personas con características demográficas comparables sin ninguna evidencia de malignidad oral, sin antecedentes de consumo de tabaco y/o alcohol.	Cuestionario. Sobre datos demográficos, socioeconómicos, consumo de alcohol, tabaco y alimentación, uso de prótesis removibles.	Existe una correlación positiva entre el riesgo de cáncer oral y las úlceras bucales provocadas por prótesis desajustadas o dañadas. Existe una correlación significativa al comparar los fumadores y bebedores crónicos y el estado de salud bucal tanto en los casos como en los controles. Solo 60 pacientes presentaban prótesis dentales, menos del 10% de los controles presentaba úlceras por el uso de prótesis dentales desajustadas. Existe relación estadísticamente significativa entre los	Los resultados del estudio favorecen la hipótesis de que existe una correlación positiva entre el riesgo de cáncer oral y las úlceras traumáticas provocadas por prótesis dentales.

							hábitos alimenticios y el CO.	
Bernandes V, et. al. 2019.	Brasil	Estudio Transversal	27	15 muestras de hiperplasia fibrosa inflamatoria asociada con prótesis removible .	7 muestras de mucosa oral normal obtenidas durante biopsias de lesiones orales neoplásicas.	Examen histopatológico y ficha clínica de cada paciente. A cada muestra se le estudió la pérdida de heterocidad (LHO) usando marcadores de microsatélites polimórficos D3S1300 en 3p14.2, D9S1748 en 9p21, D17S1289 en 17p12 y D17S974 en	Se detectó LOH en 2/15 (13%) muestras de hiperplasia fibrosa similar a otras lesiones reactivas e inflamatorias, correspondientes al 16,6% (D17S974) y del 11,1% (D9S1748), siendo resultados no significativos.	A partir de los resultados obtenidos la hipótesis de que el trauma asociado con el uso de prótesis dentales tiene un papel importante en la carcinogénesis oral no es convincente.

						17p13 con electroforesis capilar.	
--	--	--	--	--	--	-----------------------------------	--

2. Tipos de lesiones asociadas al CO y su ubicación en la cavidad oral.

Dentro de los artículos escogidos, los tipos de lesiones que se asociaron entre el cáncer oral y trauma crónico oral correspondieron a úlceras traumáticas, úlceras recurrentes, eritemas, petequias, leucoplasia, queratosis por fricción, liquen plano e hiperplasia fibrosa, esta última lesión sólo fue incluida en un artículo (Bernandes V, et al. 2019). Estas lesiones fueron ubicadas principalmente en la zona lateral de lengua, mucosa bucal, piso de boca, paladar duro. Esto se especifica en la tabla VI.

Tabla VI: Tipos de lesiones orales asociadas a TCO y su ubicación en la cavidad oral.
 NHCTU: Úlcera traumática crónica que persiste luego de la eliminación del agente causal.
 HCCTU: Úlcera traumática crónica que presenta cicatrización posterior a la eliminación del agente traumático.

Autores y Año	Tipo de lesión oral	Ubicación
Dholam K, et al., 2017	Úlcera traumática.	Los autores no especifican ubicación.
Gilligan G et. Al., 2020	Úlcera traumática crónica cicatrizada (HCCTU). Úlcera traumática crónica no cicatrizada. (NHCTU).	Borde lateral de lengua, mucosa bucal, piso de boca, surco vestibular.
Rotundo L et. al., 2013	Úlceras traumáticas.	Encía mandibular. Piso de boca.

Piemonte E et al., 2018	Eritemas, atrofas, queratosis por fricción, petequias hiperplasia fibrosas, úlcera traumática crónica, liquen plano, morsicatio buccarum.	borde lateral de lengua, encía, reborde alveolar, mucosa bucal y piso de boca, paladar duro.
Bernandes V et al., 2019	Hiperplasia fibrosa.	Piso de boca, reborde alveolar superior e inferior, mucosa labial.
Jain P et al., 2016	Úlceras traumáticas.	Los autores no especifican ubicación.

3. Factores asociados al CO.

Se identificaron una serie de factores adicionales asociados al CO, entre los cuales se encuentran el consumo de tabaco, alcohol, edad, sexo, dieta, situación socioeconómica y TCO. El tabaco fue asociado al CO, en 5 artículos seleccionados, solo en el estudio de Gilligan et al., 2020, no presentó una asociación significativa. En relación al TCO, los artículos que incluyeron esta variable, todos presentaron asociación significativa con el CO. En relación con el factor dietético, el consumo de frituras presentó una asociación significativa con el CO (Piemonte E et al., 2018), (Rotundo L et al., 2017), (Jain P, et al., 2016). Un estudio (Dholam K et al., 2017) relacionó las variables dentales como la puntuación de COPD, la higiene bucal y las visitas al dentista con el CO no obteniendo resultados estadísticamente significativos. Otro artículo (Gilligan G et al., 2020) incluyó en sus variables el mate, producto de consumo frecuente en Argentina, que no presentó asociación significativa con el CO. (Dholam K et al. 2017), analizó la masticación del tabaco, hábito común en la India, encontró asociación entre este factor con el CO. Los resultados más relevantes se evidencian en la tabla VII.

Tabla VII: variables de los estudios asociadas y no asociadas a CO. CO: cáncer oral; TCO: trauma crónico oral; IHO: índice de higiene oral; COPD: índice caries, obturado, perdido definitivo.

Autores y año.	Variables asociadas a CO	Variables no asociadas a CO
Dholam K, et al., 2017	Trauma dental. Higiene oral. Consumo de tabaco. IHO. Masticación de tabaco. Bajo peso. Consumo de alcohol.	COPD. Estrés. Dieta (verduras y frutas).
Gilligan G, et al., 2020.	TCO dental. TCO funcional. TCO protésico. Úlcera traumática crónica cicatrizada.	Género. Tabaco. Alcohol. Consumo de mate.
Rotundo L, et al., 2013	Nivel socioeconómico (ingreso familiar por mes). Tabaquismo. Consumo de alcohol. Frutas. Frituras. TCO asociado al uso de prótesis dentales removibles mal ajustadas.	No fumador. Uso de prótesis dentales removibles.
Bernandes V, et al. 2019.	Tabaco. Ubicación. Sexo.	-

	Edad.	
Piemonte E, et al. 2018	Edad. Sexo. Tabaco. Alcohol. TCO.	-
Jain P, et al. 2016	Fumador de más de 20 cigarrillos. Consumo excesivo de alcohol. Úlcera traumática causada por uso de prótesis dental mal ajustadas. Hábitos alimenticios.	No fumador. Uso de prótesis dental removible.

4. Relación entre CO Y TCO.

Cinco de los estudios a excepción de Bernandes V et al., 2019, indicaron una asociación significativa con el CO y TCO, sin embargo, sólo los estudios (Piemonte E, et al. 2018) (Gilligan G, et al. 2020) evaluaron las variables protésicas, dentales y el uso de prótesis removible en conjunto. Este último artículo (Gilligan G, et al. 2020), fue el único que incluyó entre sus variables protésicas la evaluación funcional ante el uso de las prótesis dentales y biomarcadores CK19 y Ki67 para determinar histológicamente la presencia de células con alteraciones celulares con potencial de malignidad. Aunque se presentaron valores medios y altos de ambos biomarcadores estos no fueron estadísticamente significativos en los pacientes que presentaban úlceras traumáticas tanto cicatrizadas como no cicatrizadas. Un artículo (Bernandes V et al.2019), estudió la hiperplasia fibrosa presente en mucosa oral y bucal producidas por TCO, evaluando la heterogocidad de las células, característica presentada en los primeros estadios de CO, encontrando que no se presenta una relación

estadísticamente significativa entre el TCO y CO. La tabla VIII muestra los principales hallazgos de los estudios anteriormente señalados.

Tabla VIII: Resultados principales de la asociación entre TCO y CO.

	Resultado principal	p valor
Dholam K, et al. 2017	Se observó TCO en el 33% de los casos en comparación con el 4% de los controles; por lo tanto, existe un mayor riesgo de CO en individuos con TCO.	p < 0,05
Gilligan G, et al. 2020	En relación a la presencia CMI y COCE, 81,6% presentaron CMI durante la exploración bucal.	p < 0,05
Rotundo L, et al. 2013	La presencia de úlceras provocadas por prótesis dentales mal ajustadas se asoció con CO.	p < 0.041
Bernandes V, et al. 2019	Se detectó frecuencia baja de LOH en la hiperplasia fibrosa inflamatoria asociada a prótesis dentales removibles.	-
Piemonte E, et al. 2018	La incidencia de CO fue mayor en asociación con TCO independientemente del consumo de tabaco y alcohol.	p < 0,0001
Jain P et al. 2016	Si se consideran las exposiciones a otros factores de riesgo, podemos observar una asociación positiva entre las llagas relacionadas con la dentadura postiza TCO y el riesgo de cáncer oral CO.	p < 0.0001

5. Análisis de sesgos:

A la totalidad de los estudios se les realizó, utilizando una pauta metodológica adaptada de la declaración STROBE para la evaluación de la comunicación de estudios observacionales. La pauta se divide en veintidós criterios colectados en cinco categorías, entre las que se encuentran: título y resumen; introducción; metodología; resultados, discusión y otra información. La categorización de los criterios se definió con una puntuación de 1 y 0, indicando una valoración de 1 si el criterio es logrado y 0 si el criterio no es logrado. La tabla V muestra el cumplimiento de cada criterio en porcentaje, dando el 100% al cumplimiento de los 22 criterios junto a sus subcriterios de la pauta STROBE (38, 39, 40).

Los resultados obtenidos de la aplicación de la declaración STROBE, indican que 5 artículos (Piemonte et al.2018; Rotundo L et al., 2013; Jain P et al., 2016; Gilligan G et al., 2020;Dholam K et a., 2017), cumplen con los criterios de incluir en su título y resumen el diseño de estudio y los antecedentes de lo que se ha encontrado sobre el tema; todos los artículos analizados describen el objetivo general, sólo un estudio (Bernandes V et al., 2019), no incluyó en su redacción los objetivos específicos. En el ámbito de materiales y métodos cinco artículos (Piemonte et al. 2018; Rotundo L et al. 2013, Jain P et al. 2016; Gilligan G et al.,2020; Dholam K et al. 2017), indicaron el tipo de diseño de estudio y los lugares donde se llevó a cabo la recolección de datos, las fechas de cada intervención, la exposición y seguimiento de los participantes; Ninguno de los artículos indicó el tamaño muestral y en relación con la definición de las variables, sólo dos artículos (Piemonte et al. 2018, Rotundo L et al., 2013) describieron las variables de exposición, predictoras y confusoras. Con respecto a las medidas adoptadas para afrontar la presencia de sesgos, sólo dos (Rotundo L et al 2013; Jain P et al., 2016), especificaron las medidas utilizadas. Con relación a los métodos estadísticos, todos los artículos indican las pruebas estadísticas utilizadas tanto para evaluar variables categóricas como para nominales; tres de los artículos (Dholam K et al. 2017; Piemonte E et al. 2018, Rotundo L et al. 2013,) utilizaron además métodos de regresión logística para estimar la predicción de la relación entre

las variables y para calcular los intervalos de confianza y *od ratio*. En un solo estudio se realizó análisis de sensibilidad de los datos (Rotundo L et al.2013).

Si bien los artículos utilizaron medidas para tratar las variables confusoras, a excepción de dos estudios (Bernandez V et al. 2019, y Jain P. et al. 2016) solo un estudio cumplió con el criterio (Piemonte E et al. 2018), y de manera parcial dos estudios (Gilligan G et al. 2020. y Rotundo L et al. 2013), porque indicaron la realización del procedimiento no indicaron las medidas utilizadas, Todos los artículos describieron completamente las características de los participantes, incluyendo el método de elección. Se debe destacar que, en las investigaciones de tres autores (Jain P et al. 2016 y Dholam K et al., 2017), en este mismo acápite al ser solo en una ocasión la recogida de datos no se presentó pérdida de participantes, sin embargo, esto no fue notificado por los autores. Ninguno de los artículos seleccionados cumplió con la totalidad de los criterios de materiales y método (38).

En cuanto a la categoría de resultados, específicamente en el apartado de “participantes” todos indicaron la cantidad de personas incluidas en sus estudios; tres estudios (Piemonte E et al. 2018, Gilligan G et al. 2020 y Rotundo L et al. 2013), especificaron que existió la pérdida de individuos en su desarrollo. En el ítem de “datos descriptivos”, solamente dos estudios (Piemonte E et al., 2018; Rotundo L et al.,2013) cumplieron con describir las características de los participantes en el estudio, información sobre las exposiciones, análisis de la estratificación de los resultados, todo lo contrario a un estudio (Jain P et al., 2016), donde no especificaron las figuras utilizadas los resultados de la investigación, no entregaron los resultados exactos de las variables, ni el manejo de las variables de confusión. En el apartado de “Datos de las variables” todos los estudios recopilados cumplieron con describir el número de participantes en cada exposición y las medidas descriptivas y de asociación utilizadas para el análisis de los datos. En la categoría de “resultados principales” dos de las investigaciones (Piemonte E et al.2018, Rotundo L et al.,2013) cumplieron con proporcionar las estimaciones no ajustadas de los datos obtenidos y si procedía, su ajuste por factores de confusión. En caso de variables continuas, los artículos anteriormente nombrados, describieron también los límites de los intervalos, solo un

artículo (Gilligan G et al.2020), realizó análisis de subgrupos. En el acápite de la discusión, los seis artículos resumen los resultados principales de los objetivos del estudio y solo un artículo (Jain P et al., 2016), no indicó la presencia de limitaciones en el estudio. La totalidad de los estudios realizó una interpretación de resultados, elaborando comparaciones con estudios similares, e indicando las implicancias de sus resultados, además de responder los objetivos planteados por los investigadores. La generación de resultados fue solamente aplicable para tres artículos (Dholam K et al., 2017; Piemonte E et al., 2018; y Rotundo et al., 2013) ya que las otras investigaciones no indicaron comparación con otras poblaciones. Tras este análisis se evidenció que la mayoría de los criterios fueron cumplidos por los artículos seleccionados a excepción de un artículo (Bernandes V et al. 2019), que solo cumplió el 30% de los dominios. Los resultados de dos artículos (Piamonte E et al., 2018; Rotundo L et al.,2013) cumplieron con un 80.3% y 72.6% de la totalidad de los criterios de evaluación para la publicación de los artículos de investigación científica. Sin embargo, en el apartado de materiales y métodos solo se cumplieron un total de 49,3% de los criterios si se recopila la información de todos los estudios. En los criterios de Discusión se cumplió el 90% de los criterios establecidos, lo que permite una interpretación correcta sobre lo recopilado por los autores como por otros investigadores, la extrapolación de resultados. Estos resultados se expresan en la Tabla VII y VIII.

Tabla IX: Descripción del cumplimiento de los criterios de la pauta STROBE.

	Dholam K, et al. 2017	Piemon te E, et al 2018	Gilliga n G, et al 2020	Bernan des V, et al 2019	Rotundo L, et al 2013	Jain P, et al. 2016
Título y resumen						
1a Indique, en el título en el resumen el diseño de estudio con un término habitual.	1	1	1	0	1	1
1b Proporcione en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho y se ha encontrado.	1	1	1	0	1	1
Introducción						
2 Explique las razones y el fundamento científico de la investigación que se comunica.	0	1	1	0	1	1
3 Indique los objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecificada.	1	1	0,5	0,5	0,5	0,5
Métodos						
4. Presenta al principio del documento los elementos clave del diseño de estudio.	1	1	1	0	1	1
5. Describa el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluido los periodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y	0	1	1	1	1	1

recogida de datos.						
6a. Proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el método de selección de los participantes.	1	1	1	1	1	1
6b. En los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de las parejas.	0	1	1	0	0	0
7. Defina claramente todas las variables de respuesta, exposiciones, predictoras, confundentes y modificadoras del efecto. Si procede, proporcione los criterios diagnósticos.	0	1	0	0	1	0
8. Para cada variable de interés, proporcione las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida). Si hubiera más de un grupo, especifique la comparabilidad de los procesos de medida.	1	1	1	1	1	0
9. Especifique todas las medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de sesgo.	0	0	0	0	1	0,5
10. Explique cómo se determinó el tamaño muestral.	0	0	0	0	0	0

11. Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, explique qué grupos se definieron y por qué.	1	1	1	0	1	0
12a. Especifique todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar factores de confusión.	0	1	0,5	0	0,5	0
12b. Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones.	1	1	1	0,5	1	0,5
12c. Explique el tratamiento de los datos perdidos (missing data).	0	0	0	0	0	1
12d. Estudio de cohortes: si procede explique cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento/ estudios casos y controles si procede, explique cómo se aparearon casos y controles. Estudios transversales: si procede, especifique cómo se tiene en cuenta en el análisis la estrategia de muestreo.	-	-	-	-	-	-
12e. Describa los análisis de sensibilidad.	0	0	0	0	0	0
Resultados						

13a. Describa el número de participantes de cada fase de estudio, por ejemplo: cifras de los participantes potencialmente elegibles, los analizados para ser incluidos en el estudio, los que tuvieron seguimiento completo y los analizados.	1	1	1	1	1	1
13b. Describa las razones de la pérdida de participantes en cada fase.	1	1	0	-	0	1
13c Considere el uso de un diagrama de flujo.	0	1	1	0	1	0
14a Describe las características de los participantes en el estudio (p: ej demográficas, clínicas, sociales) y la información sobre exposiciones y los posibles factores de confusión.	0,5	1	0,5	1	0,5	1
14b Indique el número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés.	1	1	0	0	1	0
14c Estudios de cohorte resuma el periodo de seguimiento. (pj: promedio total).	-	-	-	-	-	-
15. Describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen a lo largo del tiempo.	1	1	1	1	1	1

16a Proporcione estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión. (p. ej intervalos de confianza del 95%). Especifique los factores de confusiones por lo que se ajusta y las razones para incluirlos.	0	0,5	0,5	0	0,5	0
16b Si caracteriza variables continuas, describa los límites de los intervalos.	1	1	1	0	1	0
16c Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un periodo de tiempo relevante.	1	1	1	0	1	0
17 Describe otros análisis efectuados (subgrupos, sensibilidad, interacciones)	0	0	1	0	0	0
Discusión						
18. Resuma los resultados principales de los objetivos del estudio	1	1	1	1	1	1
19. Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razone tanto sobre la dirección como sobre la	1	1	0,5	1	1	0,5

magnitud de cualquier posible riesgo.						
20. Proporcione una integración global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes.	1	1	1	1	1	1
21 Discuta la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa)	1	1	1	0	1	1
Otra información						
22. Especifique la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio y, si procede, del estudio previo en el que se basa el presente artículo,	1	1	1	1	1	1
Total (N)	19,5	26,5	22,5	11	24	16
Total (%)	59,1%	80,3%	68,2%	35,5%	72,7%	48,5%

Criterios de valoración de la guía STROBE 1:Título del estudio, 2: Contexto, 3: Objetivos específicos, 4: Diseño de estudio, 5: Contexto de materiales y métodos, 6: (datos de los participantes), 7: Definición de las variables, 8: Obtención de fuente de datos, 9: Sesgos, 10: Tamaño muestral, 11 Variables cuantitativas, 12: Métodos estadísticos, 13: Participantes, 14: Datos descriptivos, 15 datos de las variables, 16: Resultados principales, 17: Otros análisis, 18: Resultados claves, 19: Limitaciones del

estudio, 20: Interpretación de los resultados, 21: Generalización de los resultados, 22: Financiamiento. NA: no aplica.

Tabla X: Descripción del número de cumplimiento de la pauta STROBE.

	Dholam K, et al 2017	Piemonte E, et al 2018	Gilligan G, et al 2020	Bernandes V, et al 2019	Rotundo L et al 2013	Jain P, et al 2016	Total (%)
Título y resumen	100%	100%	100%	0.0%	100%	100%	100%
Introducción	50%	100%	75%	25%	75%	75%	66.6%
Métodos	38,50%	69,20%	57,70%	26,90%	65,50%	38,50%	49.3%
Resultados	65%	85%	70%	30%	60%	40%	60%
Discusión	100%	100%	87,5%	75%	100%%	87,5%	91,6%
Otra información	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Discusión

La úlcera traumática crónica (UTC), fue la lesión más estudiada en los artículos seleccionados en relación al TCO y asociada significativamente con el CO. Sin embargo, esta lesión al día de hoy no está reconocida por la OMS como un desorden potencialmente maligno (7). Piamonte E et al 2018., y Gilligan G et al., 2020, concluyeron que el sitio más frecuentemente afectado por este tipo de lesión fue el borde lateral de la lengua, resultado que se apoya en el estudio de Piamonte E. et al., 2022, expuesto en el presente año (19,36,41). Sin embargo, esta no es la única lesión asociada, tras el examen clínico se evidenciaron petequias, queratosis por fricción, leucoplasias, eritemas, morsicatio buccarum o la hiperplasia fibrosa inflamatoria focal (19,36,42). También se identificó la presencia de estomatitis subprotésica, lesión frecuente en usuarios de prótesis removibles desajustadas y que puede estar asociada a la candidiasis y el TCO (7).

El TCO a su vez, puede actuar agravando lesiones preexistentes. En el estudio de Lazos J et al, 2017 al realizar el examen clínico de los pacientes, de un total de 81 lesiones, un 36% presentaba leucoplasia, un 21% queilitis, 17% liquen plano oral y un 13% estomatitis aftosa recurrente (7).

Diferentes investigaciones plantean una posible asociación entre la generación de CO y el factor de riesgo de irritación mecánica crónica (IMC). No obstante, no en todos los casos se produciría esta neoplasia maligna, tal como lo demuestra el estudio de (Bernandes V et al., 2019). En el artículo, se estudia la hiperplasia fibrosa inflamatoria (HFI) asociada con prótesis dentales removibles desajustadas, concluyéndose que esta lesión es benigna, es decir es una respuesta reactiva al TCO. Los resultados obtenidos por este mismo autor en relación a lesiones benignas permiten que estudios posteriores centrados en la relación entre el TCO y CO se enfoquen en otros tipos de lesiones de la mucosa oral (42).

A nivel histológico, la mucosa presenta cambios al recibir un trauma mantenido en el tiempo. En el estudio de Gilligan G et al., 2020, la observación microscópica de biopsias de UTC no solamente encontró pérdida de epitelio profundo y presencia de la membrana de fibrina, sino que también hiperqueratosis, hiperplasia epitelial, displasia leve, fibrosis, inflamación crónica, necrosis e incluso la presencia de eosinófilos (36). La alta frecuencia de alteraciones de la mucosa oral tanto benignas como malignas se deben al epitelio no queratinizado de la lengua que puede favorecer la penetración de carcinógenos y ser afectada por cambios hiperproliferativos de células inmaduras, que son vulnerables a los daños genéticos, seguido de la encía y la mucosa bucal (7).

La gran variabilidad de la metodología encontrada en los diferentes estudios hace difícil la comparación entre ellos, siendo dos artículos obtenidos a través de cuestionarios (Dholam K et al. 2017, Jain P et al., 2016), tres a partir de exámenes clínicos con confirmación histopatológica (Rotundo L et al, 2013; Piemonte E et al., 2018 Gilligan G et al., 2020) y uno centrado en muestras de hiperplasias fibrosas (Bernandes V et al.,2019) (19, 36, 42,43,44, 45).

En esta revisión, para describir y evaluar la metodología utilizada por los artículos seleccionados, se utilizó la guía STROBE para estudios observacionales, que revisa los apartados de resumen, introducción, materiales y métodos, resultados y discusión, con el fin de mejorar la comunicación de la información científica. Tras su análisis se obtuvo que los 6 artículos cumplieron con un 78% del total de los criterios de la guía, siendo el apartado de la metodología escasamente desarrollado al analizar la totalidad de los estudios, cumpliendo un total de 49.3% de los criterios.

El cumplimiento de los criterios de publicación de estudios epidemiológicos son claves para identificar si se respetaron los apartados definidos según el diseño de estudio de la investigación. Obedecer estos apartados permite obtener una claridad sobre el contenido y la metodología del estudio, incluso permitiendo la extrapolación de los datos. Cuando se omiten datos y/o no se verifican las pautas de evaluación de calidad de los estudios se dificulta la comprensión e interpretación obtenida por el estudio y su relevancia (40).

Lo anteriormente señalado se vio reflejado en la definición de las variables utilizadas por los estudios, sobre todo en relación con la definición del TCO, que era distinta entre los artículos seleccionados (Piemonte et al 2018, Jain P et al. 2016, Bernandes V et al 201, Dholam K et al, 2017). La revisión sistemática de Pentenero M et al., 2021, analizó metodológicamente estudios que asociaron TCO con CO y determinó la existencia de deficiencias en la definición de las variables entre los estudios, no indicando en qué casos se consideraba una prótesis dental desajustada; lo mismo sucedió en un estudio (Dholam K et al. 2017) de los analizados, donde todos los tipos de injurias presentes fueron definidas como “trauma”, olvidando señalar si se debe al uso de prótesis removibles desajustadas, dientes destruidos o afilados, parafunciones u otros elementos (43)(46). En relación con lo anterior, el uso de definiciones estandarizadas o protocolizadas en las variables de estudio permiten generar homogeneidad y extrapolar resultados (19, 46).

La presencia de deficiencias metodológicas en cada artículo no solo afectó la extrapolación de los resultados, sino que también dificultó la comparación entre ellos, justamente por su diversidad metodológica. Cada uno de los artículos definió su método de selección de los sujetos de estudio y una recolección de datos propia. Por una parte, Dholam K et al., 2017, y Jain P et al., 2016, obtuvieron la información mediante un cuestionario, donde es muy frecuente que se presenten sesgos del recuerdo. En los estudios de (Piemonte E et al., 2018, Rotundo L et al., 2013, y Gilligan G et al., 2020) se realizó un examen clínico con confirmación histopatológica, donde específicamente el estudio de Gilligan G et al. 2020, se centró en relación el TCO con el CO a partir del análisis de biomarcadores. También los diferentes tiempos de seguimiento, la diversidad de medidas de resultado utilizadas, tiempos de exposición, variables de estudio similares, pero con diferentes definiciones operacionales o la inclusión de variables propias, como características sociales de la población de estudio, donde el estudio de (Dholam K et al., 2017), incluyó como variable la masticación de tabaco, hábito común de la población de la india. Lo mismo se presentó en un estudio (Gilligan G et al. 2020), donde se incluyó el consumo de mate, producto de uso común en Argentina que se ha asociado a otros tipos de cáncer. Todas estas

diferencias metodológicas afectan en la asociación del TCO con el CO. Es importante considerar que, a pesar de las deficiencias mencionadas anteriormente, los artículos elegidos cumplieron el 91% de los criterios indicados para la discusión. Esto nos indica que los investigadores se centraron en responder los objetivos de investigación planteados, compararon la información de distintas perspectivas, además de que reconocieron las limitaciones y falencias de los estudios y también cumplieron con extrapolar los resultados obtenidos para futuros artículos sobre la temática (40).

El uso de pautas de revisión de calidad de los estudios, como la guía STROBE, es fundamental para la correcta elaboración de estudios originales. Estas guías permiten manejar factores que pueden influir la validez interna, disminuir la omisión de información, lo más importante mejorar la comunicación del contenido de un artículo científico, lo que se traduce en una mayor implicancia clínica (40,47).

Son múltiples los factores que pueden generar TCO, específicamente en dos de los estudios analizados por dos autores (Piemonte E et al. 2018 y Gilligan G et al.2020), las principales causas se recogieron en tres grandes factores: uso de prótesis removibles desajustadas (flancos sobreextendidos, retenedores defectuosos, falta de retención y estabilidad); dientes con gran destrucción coronaria, restauraciones desajustadas, bordes filosos, y parafunciones (masticación de tabaco); los que a larga data y en contacto con las mucosas se resuelve en una lesión de los tejidos blandos. Esto también se considera en dos estudios (Jain P et al. 2016, y Rotundo L et al. 2013), donde se tomó en consideración a la hora de recolectar la información de los pacientes, la información del TCO asociado al uso de las prótesis dentales desajustadas y no solamente a la presencia de la prótesis dental o de los dientes alterados.

Por otra parte, hay estudios como el de Pérez M et al., 2005, que sugieren que las lesiones provocadas por TCO dañan la barrera epitelial y con ello favorecen la absorción de cualquier posible carcinógeno. En concordancia con esto, (Piamonte E et al. 2018), sostuvo que la irritación mecánica crónica actuaba como un cofactor para el desarrollo del CO (33). Si bien el mecanismo patogénico exacto aún se desconoce

con exactitud, la teoría más aceptada se basa en una inflamación sostenida a lo largo del tiempo, lo que produce ciclos repetidos de lesión celular y una proliferación compensatoria que vuelve a las células susceptibles a daños en su ADN, promoviendo el crecimiento de células potencialmente malignas (48).

En cambio, Rotundo et al.2013, en su estudio, si bien reconoce que la inflamación crónica, causada por úlceras asociadas a prótesis removibles defectuosas o mal ajustadas, aumenta la probabilidad de desarrollar neoplasias malignas, hace una diferencia, estableciendo que la pérdida de la integridad de la mucosa oral, puede promover la absorción de compuestos carcinogénicos en pacientes que fuman tabaco, consumen alcohol y algunos alimentos ricos en factores proinflamatorios. Gilligan G et al. 2020, al igual que los demás autores evaluó el consumo de alcohol, tabaco, añadiendo la ingesta de mate (clasificándose en: sin consumo, cálido, como diente y/o prótesis removibles defectuosas, determinando que por sí solos son insuficientes para generar irritación crónica, ya que no consideran el factor funcional, elemento importante para el entendimiento de TCO (36).

La epigenética, es otro factor adicional asociado al cáncer oral (11). Si bien los artículos estudiados no lo incorporaron a sus variables de estudio (19, 36, 42,43,44). El estudio de Gilligan et al 2020, para explicar la relación entre el TCO y el CO, sostuvo una teoría sobre mecanismo de acción entre ambos factores. Esta se basaba en que una injuria mecánica constante en la mucosa oral generaría un aumento de la expresión de células con citoqueratinas Ck19 y Ki64, moléculas altamente sensibles a cambios estructurales, los que en conjunto a otros factores carcinogénicos reconocidos como el alcohol, tabaco, generarían alteraciones celulares potencialmente malignas. En este caso los procesos moleculares que modifican la expresión de genes, sin alterar el ADN, en conjunto con los demás factores influyeron en la presencia de displasia epitelial, pero no fueron suficientes para afirmar la asociación entre el TCO y el CO. (Gilligan et al., 2020) Entre estos resultados, se debe considerar una mayor investigación en relación con los procesos epigénéticos en futuros estudios en relación al TCO.

Un estudio reciente, (Piemonte et al. 2022) buscó identificar una asociación entre el trauma crónico oral y el CO, además analizó la interacción de las variables tabaco y alcohol con CO, como también entre estos dos factores y el TCO. Este estudio, mejoró aspectos metodológicos de los artículos revisados anteriormente: evitó factores confusores, disminuyendo al máximo el riesgo de sesgos; aplicó criterios estandarizados para la definición de traumas crónicos orales, definidos anteriormente en otro estudio del mismo autor; combinó el método clínico con cuestionarios estandarizados e incluyó los factores de riesgo más prevalentes asociados a CO. Se obtuvo una correlación significativa entre TCO y CO, incluso en ausencia de los factores de riesgo de tabaco y alcohol. En cuanto, a estos factores, genera un efecto modificador del daño, causado por el alcohol y/o tabaco, actuando de manera sinérgica (41).

Se debe considerar que en los estudios de tres autores (Gilligan G et al., 2020, Dholam K et al., 2017 y Jain et al., 2016) se identificaron en los sujetos de estudio lesiones tratadas/cicatrizadas y no tratadas o no cicatrizadas, lo que fue corroborado por los análisis clínicos; esto generó que solo un número reducido de los pacientes presentaban úlceras traumáticas de larga data, disminuyendo la significancia estadística de los resultados; esto se reflejó en un estudio (Dholam K et al., 2017), donde si el 40% de los sujetos de estudio usaban prótesis dentales removibles, un bajo porcentaje de estos relató presentar úlceras asociadas al uso de prótesis dentales; lo mismo se presentó en el estudio de Jain P et al., 2016, donde si el 60% de los controles relataba usar prótesis dentales removibles, menos del 6% de este 60% relataba presentar úlceras asociadas al uso de prótesis removibles desajustadas (44).

Implicancias

El comprender la asociación del TCO con el CO, no solo nos permite entender la multifactoriedad de esta enfermedad, sino también los posibles mecanismos de acción

donde una lesión de la mucosa oral puede generar cambios celulares promotores e iniciadores de CO; el tener una información sintetizada sobre la relación entre el TCO y el CO, permite que nuevos estudios se centren con mayor profundidad y criterios establecidos, en la investigación experimental de la relación entre ambas variables. También la recopilación de información que asoció significativamente la relación de la úlcera oral y CO permite apoyar futuros estudios que buscan la inclusión de este tipo de lesiones en la clasificación de lesiones potencialmente malignas.

Limitaciones

Las limitaciones presentadas en la revisión sistemática se centraron en el acceso de los artículos, donde por presentarse las licencias para el acceso a la base de datos biomédica no pudo accederse a un artículo.

Conclusiones

La revisión sistemática exploratoria realizada permitió establecer que existe evidencia científica que considera una relación entre el TCO y el CO, basándose en la premisa de que la irritación constante de la mucosa oral puede ocasionar la displasia de las células epiteliales y a su vez cáncer oral.

En cuanto a los tipos de lesiones asociadas al TCO, la principal tanto en los estudios observacionales como experimentales es la úlcera traumática crónica (UTC). Además, se encontraron otras lesiones benignas asociadas al TCO, la UTC toma relevancia al presentar características compatibles con las lesiones potencialmente malignas, presentando incluso displasia celular y alteraciones del ADN, si bien son múltiples las características que debe cumplir una lesión para ser considerada potencialmente maligna, el seguir realizando estudios sobre el TCO, puede generar cambios en la relevancia clínica de esta lesión ya sea desde un ámbito preventivo como también para las autoridades de salud a nivel local y mundial. Es importante que en la práctica odontológica se incluya la recolección de antecedentes de trauma crónico oral previos al desarrollo de los signos y síntomas gnómicos de cáncer oral, sobre todo cuando se le da poca importancia en la anamnesis y al examen de los tejidos blandos y a las lesiones asociadas a TCO. La utilización de los criterios de TCO definidos, es una alternativa que se debe considerar ante la recolección de información del paciente.

Por otra parte, la literatura científica en relación a la temática es escasa y heterogénea, debido a que metodológicamente los diseños de los estudios seleccionados no son comparables entre sí, lo que dificulta llegar a una conclusión contundente, es por ello que se requieren estudios que apliquen una metodología estandarizada con el fin de obtener resultados confiables de la relación entre ambos factores.

Los artículos analizados sugieren que el TCO asociado a factores de origen dentario, protésico y funcional pueden actuar como promotor e iniciador de alteraciones celulares en presencia de otros carcinogénicos reconocidos como el tabaco y el

alcohol. La asociación del TCO y el CO, no solamente puede ser explicada por la premisa anterior, sino que también por la acción de la inflamación crónica de los tejidos orales ante un agente irritante crónico, que se caracteriza por la modificación de los tejidos circundantes al expresar factores de crecimiento, enzimas modificadoras y factores pro-angionénicos, elementos esenciales para el desarrollo de células malignas.

Teniendo en cuenta todos los elementos mencionados, cabe recalcar que es responsabilidad de los odontólogos generales evidenciar un TCO y solucionarlo, sobre todo considerando que los principales factores asociados al TCO son fuentes de irritación dental o protésica, y que su tratamiento se compone de las principales acciones clínicas del quehacer odontológico. El diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la mucosa oral es fundamental a la hora de prevenir el CO.

Finalmente, es fundamental que los futuros estudios centrados en la investigación la relación del TCO y el CO definan un criterio metodológico claro y reproducible, incluyendo todos los factores potenciales, para lo cual, es indispensable la descripción e implementación de criterios de inclusión y exclusión para los sujetos de estudio, una definición exhaustiva y completa de TCO que incluya su presentación previa al diagnóstico de CO, como también el manejo por parte de los investigadores de las variables confusoras.

Referencias bibliográficas

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int. J. Cancer*. 2019;144:1941-1953. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>.
2. Wong, T, Wiesenfeld D. Oral Cancer. *Aust. Dent. J.* 2018;63:(1):91–99. <https://doi.org/10.1111/adj.12594>.
3. Schaaïj-Visser, T, Brakenhoff R, Leemans C, Heck A, & Slijper M. Protein biomarker discovery for head and neck cancer. *J. Proteomics*. 2010;73(10):1790-803. doi:10.1016/j.jprot.2010.01.013.
4. Rodríguez J, Migueláñez B, Puente C, Delgado E, Martín C, et al. Association between Oral Cancer and Diet: An Update. *Nutrients*. 2021;15:13(4):1299. doi: 10.3390/nu13041299.
5. Parkin D, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics. *CA. Cancer. J. Clin.* 2002;55(2):74-108. doi: 10.3322/canjclin.55.2.74.
6. Scully C. Oral cancer aetiopathogenesis; past, present and future Aspects. *Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal*. 2011;16(3):306-11. doi: 10.4317/medoral.16.e306.
7. Lazos J, Piemonte E, Lanfranchi H, Brunotto M. Characterization of chronic mechanical irritation in oral cancer. *Int J Dent*. 2017;6784526. doi:<https://doi.org/10.1155/2017/6784526>.
8. Piemonte E, Lazos J, Brunotto M. Relationship between chronic trauma of the oral mucosa, oral potentially malignant disorders and oral cancer. *J Oral Pathol Med*. 2010;39:513–517. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2010.00901>.
9. Sarode G, Maniyar N, Sarode S, Jafer M, et al. Epidemiologic aspects of oral cancer. 2020;66(12):100988.
10. Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;1;8(9):11884-94.
11. Cuétara E, Reyes E, Correa R. Rol de la epigenética en la fisiopatología del cáncer bucal. *Rev Cub Oncol*. 2020;18(1). Disponible en: <http://revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/view/3>.

12. Irimie A, Ciocan C, Gulei D, Mehterov N, Atanasov AG, et al. Current Insights into Oral Cancer Epigenetics. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3):670. doi: 10.3390/ijms19030670.
13. Hanahan D, Weinberg R. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-74. DOI:10.1016/j.cell.2011.02.013
14. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. StudentConsult. 10 ed., España, Elsevier, 2021.
15. Torres J, Fuentes P, Castro A. Carcinogenesis oral y epigenética. *Int. J. Odontostomat.* 2011;15(4):850-8561. doi:10.4067/S0718.
16. Yuan G, Liu Y, Dion M, Slack M, Wu, L, et al. Genome-scale identification of nucleosome positions in *S. cerevisiae*. *Science.* 2005;309(5734):626-30. doi: 10.1126/science.1112178.
17. Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell.* 2007;23;128(4):693-705. doi:10.1016/j.cell.2007.02.005.
18. Carthew R, Sontheimer E. Origins and mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell.* 2009;136(4):642-55. doi: 10.1016/j.cell.2009.01.035.
19. Piemonte E, Lazos J, Belardinelli P, Secchi D, Prunotto M, et al. Oral cancer associated with chronic mechanical irritation of the oral mucosa. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2018;23(2):151-160. doi: 10.4317/medoral.22017
20. Kumar M, Nanavati R, Modi T, Dobariya C. Oral cancer: Etiology and risk factors: A review. *J Cancer Res Ther.* 2016;12(2):458-63. doi: 10.4103/0973-1482.186696.
21. Chaitanya N, Allam N, Gandhi D, Waghray S, Badam R, et al. Systematic meta-analysis on association of human papilloma virus and oral cancer. *J Cancer Res Ther.* 2016;12(2):969-74. doi: 10.4103/0973-1482.179098.
22. Lafaurie G, Perdomo S, Buenahora M, Amaya S, Díaz-Báez D. Human papilloma virus: An etiological and prognostic factor for oral cancer? *J Investig Clin Dent.* 2018;9(2):12313. doi: 10.1111/jicd.12313.
23. Giraldi L, Collatuzzo G, Hashim D, Franceschi S, Herrero R, et al. Infection with Human Papilloma Virus (HPV) and risk of subsites within the oral cancer. *Cancer Epidemiol.* 2021;75:102020. doi: 10.1016/j.canep.2021.102020.

24. Singhvi H, Malik A, Chaturvedi P. the role of chronic mucosal trauma in oral cancer: review of literature. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2017;38:44-50. doi: 10.4103/0971-5851.203510.
25. Bermúdez. Lesiones en la mucosa bucal relacionadas con el consumo del tabaco de mascar (chimó). *CES Odontol.* 2011;8(2):141-150.
26. Syrjänen S, Lodi G, von Bültzingslöwen I, Aliko A, Arduino P, et al. Human papillomaviruses in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders: a systematic review. *Oral Dis.* 2011;17(1): 58-72. doi: 10.1111/j.1601-0825.2011.01792.x.
27. Somacarrera M, López A, Martín C, Díaz M. Lesiones traumáticas en la mucosa oral de los adultos mayores. *Av Odontoestomatol.* 2015;31(3):129-34. doi:10.4321/S0213-12852015000300003.
28. Wolfgang B. Diagnóstico diferencial de patologías de la mucosa oral. *Dr. med. dent. Quintessence (ed. esp.) Volumen 21, Número 1, 2008.*
29. Navas M, Hernández P. Hiperplasia fibrosa focal: lesión benigna de la mucosa oral. Revisión de la literatura. *Rev. Estomatol. Herediana.* 2021;31(3):186-193. <http://dx.doi.org/10.20453/reh.v31i3.4048>.
30. Barata D, Duran A, Carrilo S. Estomatitis protésica. Aspectos clínicos y tratamiento. *Prof dent.* 2002;5(10):622-627.
31. Aguas S, Lanfranchi H. Lesiones premalignas o cancerizables de la cavidad oral. *Rev Fac Odontol.* 2004;19(47):24-6.
32. Piemonte E, Lanfranchi H, Brunotto M. Characterization of chronic mechanical irritation in oral cancer. *Int J Dent.* 2017: 6784526. doi:10.1155/2017/6784526.
33. Perez M, Raimondi A, Itoiz M. An experimental model to demonstrate the carcinogenic action of oral chronic traumatic ulcer. *J Oral Pathol Med.* 2005;34:17–22. doi: 10.1111/j.1600-0714.2004.00249.x.
34. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2007;39(1):44-84. doi: 10.1016/j.biocel.2006.07.001.
35. Alvarenga C, Paravidino P, Alvarenga M, Dufloth R, Gomes M, et al. Expression of CK19 in invasive breast carcinomas of special histological types: implications

- for the use of one-step nucleic acid amplification. *J Clin Pathol*. 2011;64(6):493-7. doi: 10.1136/jcp.2011.089862.
36. Gilligan G, Panico R, Di T, Piemonte E, Brunotto M. Clinical and Immunohistochemical epithelial profile of non-healing chronic traumatic ulcers. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020;25(5):706–13
 37. Page M, McKenzie J, Bossuyt P, Boutron I, Hoffmann T, et al. La declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para informar revisiones sistemáticas. *BMJ*. 2021;372:71. doi: 10.1136/bmj.n71
 38. Cartes R, Moraga J. Pautas de chequeo, parte III: STROBE y ARRIVE. *Rev Chil Cir*. 2016;68(5):394-399. doi:10.1016/j.rchic.2015.12.003.
 39. Von Elm E, Altman D, Egger M, Pocock S, Gtzsche P, et al. Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. *Gac Sanit*. 2008;22(2):144-50.
 40. Vanderbroucke J, Von Elm E, Altman D, Gatzsche P, Mulrow C, et al. Mejorar la comunicación de estudios observacionales en epidemiología (STROBE): explicación y elaboración. *Gac. Sanit*. 2009;23(2):158-28.
 41. Piemonte E, Lazos J, Gilligan G, Panico R, Werner L, et al. Chronic mechanical irritation enhances the effect of tobacco and alcohol on the risk of oral squamous cell carcinoma: a case-control study in Argentina. *Clin Oral Investig*. 2022. doi: 10.1007/s00784-022-04584-w.
 42. Bernardes V, Diniz M, Silva J, Moraes D, De Marco L, et al. Lack of association between denture trauma and loss of heterozygosity confronts the proposed pathologic role of chronic mucosal trauma in oral carcinogenesis. *J Oral Pathol Med*. 2019;48(5):421-423. doi: 10.1111/jop.12846.
 43. Dholam K, Chouksey G. Squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx in patients aged 18-45 years: A case-control study to evaluate the risk factors with emphasis on stress, diet, oral hygiene, and family history. *Indian J Cancer*. 2016;53(2):244–51. doi: 10.4103/0019-509X.197725.

44. Jain P, Jain M, Prasad B, Kakatkar G, Patel M, et al. A case-control study for the assessment of correlation of denture-related sores and oral cancer risk. *J Contemp Dent Pract.* 2016;17(11):930–3. doi:10.5005/jp-journals-10024-1956
45. Rotundo L, Toporcov T, Biazevic G, de Carvalho M, Kowalski L, et al. Are recurrent denture-related sores associated with the risk of oral cancer? A case control study. *Rev Bras Epidemiol.* 2013;16(3):705–15
46. Pentenero M, Azzi L, Lodi G, Manfredi M, Varoni E. Chronic mechanical trauma/irritation and oral carcinoma: A systematic review showing low evidence to support an association. *Oral Dis.* 2021 Oct 12. doi: 10.1111/odi.14049.
47. Plint A, Moher D, Morrison A, Schulz K, Altman D, Hill C et al. Does the CONSORT checklist improve the quality of reports of randomised controlled trials? A systematic review. *Med J Aust.* 2006;185(5):263-7.
48. Kuper H, Adami H, Trichopoulos D. Infections as a major preventable cause of human cancer. *J Intern Med.* 2000;248(3):171-83. doi: 10.1046/j.1365-2796.2000.00742.x.