



**UNIVERSIDAD DE TALCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA**

**INTERACCIÓN DE LAS CÉLULAS DEL TEJIDO CONECTIVO DE LA MUCOSA
LABIAL EN LA ETIOPATOGENIA DE LA QUEILITIS ACTÍNICA. REVISIÓN
NARRATIVA DE LA LITERATURA.**

MEMORIA PARA OPTAR AL TÍTULO DE CIRUJANO-DENTISTA

ALUMNA: NATALIA PAZ CONTRERAS OROZCO

PROFESOR GUÍA: DR. MARCELO SÁNCHEZ ASTORGA

**TALCA-CHILE
2018**

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, por su apoyo incondicional durante todos los años de mi formación universitaria.

*A Dios, por darme fuerza para seguir en momentos difíciles.
Y a todas las personas que aportaron en este proceso.*

**AUTORIZACIÓN PARA LA PUBLICACIÓN
DE MEMORIAS DE PREGRADO Y TESIS DE POSTGRADO**

Yo, **NATALIA PAZ CONTRERAS OROZCO**, cédula de Identidad N° 17.684.688-7 autora de la memoria o tesis que se señala a continuación, **SI** autorizo a la Universidad de Talca para publicar en forma total o parcial, tanto en formato papel y/o electrónico, copias de mi trabajo.

Esta autorización se otorga en el marco de la Ley N° 20.435 que modifica la Ley N° 17.336 sobre Propiedad Intelectual, con carácter gratuito y no exclusivo para la Universidad.

| | |
|---|---|
| Título de la memoria o tesis: | INTERACCIÓN DE LAS CÉLULAS DEL TEJIDO CONECTIVO DE LA MUCOSA LABIAL EN LA ETIOPATOGENIA DE LA QUEILITIS ACTÍNICA. REVISIÓN DE LA LITERATURA. |
| Unidad Académica: | DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA |
| Carrera o Programa: | ODONTOLOGÍA |
| Título y/o grado al que se opta: | CIRUJANO DENTISTA |
| Nota de calificación | 6.3 |

Timbre Escuela



Firma de Alumno

Rut: 17.684.688 - 7

Fecha: 25 / 03 / 2019

INDICE

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUCCIÓN | 5 |
| 2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN | 7 |
| 3. OBJETIVOS | 8 |
| 3.1 OBJETIVO GENERAL | 8 |
| 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 8 |
| 4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA | 9 |
| 4.1 CAVIDAD ORAL | 9 |
| 4.1.1 MUCOSA DE LA CAVIDAD ORAL | 9 |
| 4.1.2 ENFERMEDADES DE LA CAVIDAD ORAL | 10 |
| 4.1.3 LABIOS | 12 |
| 4.2 QUEILITIS | 13 |
| 4.2.1 GENERALIDADES | 13 |
| 4.2.2 TIPOS DE QUEILITIS | 14 |
| 4.3 QUEILITIS ACTÍNICA | 16 |
| 4.3.1 CAMBIOS CLÍNICOS | 17 |
| 4.3.2 EPIDEMIOLOGÍA | 18 |
| 4.3.3 ETIOPATOGENIA Y FACTORES DE RIESGO | 18 |
| 4.3.4 Mastocitos | 21 |
| 4.3.5 Células Dendríticas | 26 |
| 4.3.6 Fibroblastos | 28 |
| 4.3.7 Macrófagos | 31 |
| 4.4 TRASTORNOS POTENCIALMENTE MALIGNIZANTES | 34 |
| 4.5 TRANSFORMACIÓN MALIGNIZANTE | 35 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 5. | MATERIALES Y MÉTODOS | 38 |
| 5.1 | DISEÑO DEL ESTUDIO | 38 |
| 5.2 | FUENTES DE INFORMACIÓN..... | 38 |
| 5.3 | ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA..... | 39 |
| 5.4 | CRITERIOS DE INCLUSIÓN | 39 |
| 5.5 | OBTENCIÓN DE ARTÍCULOS..... | 40 |
| 5.6 | ANÁLISIS DE CALIDAD DE LOS ARTÍCULOS | 41 |
| 5.7 | EXTRACCIÓN DE DATOS | 42 |
| 6. | ASPECTOS BIOÉTICOS | 43 |
| 7. | RESULTADOS | 44 |
| 7.1 | FLUJOGRAMA | 44 |
| 8. | RESULTADO DE EXTRACCIÓN DE DATOS..... | 47 |
| 8.1 | Descripción de la participación de las células del epitelio en la etiopatogenia de la Queilitis Actínica..... | 47 |
| 8.1.1 | Células Epiteliales | 49 |
| 8.2 | Descripción de la participación de las células del tejido conectivo en la etiopatogenia de la Queilitis Actínica..... | 63 |
| 8.3 | Descripción de la interacción de las células del tejido conectivo entre sí en la Queilitis Actínica..... | 68 |
| 8.4 | Descripción de la interacción de las células del tejido conectivo con las células del tejido epitelial | 69 |
| 9. | DISCUSIÓN | 71 |
| 10. | CONCLUSIÓN | 77 |
| 11. | REFERENCIAS..... | 78 |

1. INTRODUCCIÓN

La Queilitis Actínica (QA) corresponde a un Desorden Potencialmente Malignizante de la mucosa labial, inducido principalmente por la radiación solar, específicamente por la luz UVB (Neville et al., 2009). Esta afección crónica se desarrolla principalmente en el labio inferior, en personas de piel clara y que desarrollen un trabajo en el exterior (Menta, 2007).

Dentro de sus variadas manifestaciones clínicas es posible ver lesiones blancas no ulceradas, erosiones o úlceras en el labio, una lesión combinada de blanca y roja, zonas costrosas, entre otras. La línea de demarcación del bermellón, se transforma en un margen redondeado tumefacto y la mucosa labial presenta múltiples surcos verticales (Philip, 2005). En la fase crónica de la patología, pueden aparecer úlceras crónicas recidivantes, las cuales, podrían dejar de cicatrizar, momento en el cual la biopsia suele descubrir que se ha formado un Carcinoma de Células Escamosas (Philip, 2005).

La prevalencia de la Queilitis Actínica en Talca es de un 16.6%, según estudio realizado en 2012 en trabajadores expuestos al sol (Orozco, 2013). Esto representa un gran porcentaje, si se toma en cuenta que la Queilitis Actínica puede derivar a Carcinoma de Células Escamosas, la neoplasia maligna más frecuente de la cavidad oral, representado el 95% de todas la neoplasia orales (Gomes, 2008).

La etiopatogenia de la Queratitis Actínica es multifactorial, abarcando diferentes agentes como la radiación UVB y el hábito tabáquico como los principales agentes (Bauer, 2011; Haddad, 2009; Hernández Osorio, 2016).

La radiación UV ha sido la más estudiada, al ser la más perjudicial para los tejidos y sus células, modulando la respuesta inmune y favoreciendo la inmunosupresión (Kripke, 2013; Schwarz, 2008). La acción de la luz ultravioleta es tal, que produce inestabilidad genómica, lo que hace que las células epiteliales sean susceptibles a alteraciones genéticas críticas, con una transformación maligna definitiva de estas células (Wood, 2011). Sin embargo, el tejido conectivo también, presenta cambios degenerativos como degeneración basófila o elastosis, proceso que es caracterizado por degradación de colágeno y reemplazo de la MEC por un material elastótico alterado (Rojas, 2004). Las células, por su parte, según estudios previos, son capaces de interactuar con la célula epitelial, transformándose en otro agente agresor y promotor de un cambio tumoral.

Por lo antes mencionado, el propósito general de este trabajo será revisar y actualizar la información acerca de las células del tejido conectivo y epitelial que participan en la etiopatogenia de la QA y cómo interactúan entre sí, en la literatura dispuesta entre los años 2015 y 2018.

2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cómo interactúan las células del tejido conectivo de la mucosa labial, en la etiopatogenia de la Queilitis Actínica?

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Revisar y actualizar la información acerca de la interacción de las células del tejido conectivo de la Mucosa Oral, en la etiopatogenia de la Queilitis Actínica en base a la literatura científica encontrada entre los años 2015 y 2018.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir cómo participan las células epiteliales en la etiopatogenia de la Queilitis Actínica.
2. Describir cómo participan las células del tejido conectivo en la etiopatogenia de la Queilitis Actínica.
3. Describir cómo interactúan entre sí las células del tejido conectivo en la Queilitis Actínica.
4. Describir cómo interactúan las células del tejido conectivo con las células del tejido epitelial en la etiopatogenia de la Queilitis Actínica

4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

4.1 CAVIDAD ORAL

4.1.1 MUCOSA DE LA CAVIDAD ORAL

La cavidad oral está revestida en su totalidad por la membrana de la Mucosa Oral, la cual está compuesta por epitelio plano estratificado y lámina propia (Genesser, 2000). Este epitelio presenta áreas con y sin queratinización. El epitelio, además de los Queratinocitos, contiene Melanocitos, células de Langerhans y células de Merkel (Welsch, 2008). La lámina propia es una capa subyacente de sostén de tejido conectivo laxo con células abundantes (Genesser, 2000). Contiene corpúsculos táctiles de Meissner y glándulas salivales menores seromucosas y principalmente mucosas. En la profundidad de algunos sitios como mejillas, labios o velo del paladar se encuentran fibras de músculo estriado (Welsch, 2008).

Las funciones de la mucosa oral se dividen en sensorial, secretora y protectora. Numerosas noxas pueden provocar alteraciones en la mucosa oral que se manifiestan en forma de diversas lesiones elementales. Éstas deben ser debidamente reconocidas para poder alcanzar un diagnóstico certero y precoz. La accesibilidad y la visibilidad de la cavidad oral hacen que sea una localización ideal para ello (Sastre et al, 2008).

4.1.2 ENFERMEDADES DE LA CAVIDAD ORAL

Existen variadas formas de clasificar las enfermedades de la cavidad oral. Se pueden clasificar por agente etiológico, por zona topográfica afectada, por grado de malignidad, por características clínicas, entre otras. La clasificación etiológica es la más reconocida y se pueden encontrar distintas familias.

1.-Reactivas: Son aquellas que responden a diferentes tipos de estímulos, todos leves, pero mantenidos y pueden afectar al tejido epitelial o conectivo. Puede reaccionar, tanto el epitelio como el tejido conectivo. En las epiteliales se encuentra la Queratosis Friccional, Máculas Melánicas, Queilitis Actínica. Y las que afectan el tejido conectivo se encuentra el Pseudofibroma Irritativo, Granuloma Piogénico, Épulis Fisurado, entre otras. Las más frecuentes son la Queratosis Friccional, Fibroma Irritativo y Granuloma Piogénico.

2.-Infecciosas: Responden frente a la acción de un microorganismo. Estas enfermedades se pueden producir por agentes micóticos, virales o bacterianos. Las enfermedades más recurrentes dentro de esta familia son el Herpes Recurrente Labial, Estomatitis Subprotésica y Candidiasis Eritematosa Crónica.

3.-Inmunológicas: Su etiología dice relación a alguna alteración del sistema inmune y se pueden desencadenar disregulaciones, hipersensibilidad, inmunodeficiencias o un tipo de reacción autoinmune. Las más frecuentes son las Aftas, Liquen Plano y Pénfigo o Penfigoide.

4.-Neoplásicas y potencialmente malignizantes: Las lesiones precancerosas o Desórdenes Potencialmente Malignizantes, afectan a un tejido con mayor predisposición a la cancerización que su contrapartida sana. Es un estado reversible y no implica necesariamente el desarrollo de una neoplasia (Aguas, 2004). En esta familia destacan las Leucoplasias, Liquen Plano Erosivo y Queilitis Actínica.

5.-Manifestaciones de enfermedades sistémicas: Estas manifestaciones pueden ser signos y síntomas propios de la enfermedad; también pueden ser la primera manifestación de la misma o pueden indicar el grado de deterioro sistémico del paciente (De la Teja – Ángeles, 2008). La diabetes e hipertensión arterial se encuentran dentro de este grupo.

6.-Psicógenas: Corresponden a enfermedades psicósomáticas. En esta familia se encuentra el Síndrome de Boca Urente y la Lengua Geográfica.

7.-Malformaciones y alteraciones de la normalidad: Corresponde a un tipo de anomalía o defecto en una parte del cuerpo que puede ser de origen genético o ambiental, la cual puede aparecer desde el nacimiento o desarrollarse posteriormente. Puede afectar la forma o función de órganos y presentar varias malformaciones a la vez, convirtiéndose en un síndrome. En esta familia se encuentran los Torus, Lengua Fisurada, Gránulos de Fordyce, entre otros.

8.-Quistes de tejidos blandos: Son lesiones que corresponden a masas de tejido blando, con una cápsula de tejido conectivo y una membrana de tejido epitelial que delimitan una cavidad, que derivan de restos epiteliales de diversos orígenes.

9.-Lesiones pigmentadas: Se pueden originar por acumulación anómala de pigmentos, habitualmente presentes en la mucosa oral (melanina) o ajenos a ella (exógenos y endógenos) (Fernández-Blanco et al., 2015).

4.1.3 LABIOS

La estructura más externa que da entrada a la cavidad bucal son los labios, los cuales se definen como “dos repliegues músculo-membranosos móviles”, que limitan con distintas estructuras anatómicas para cumplir diferentes funciones (Gómez & Campos, 2009). En los labios se encuentran zonas topográficamente distintas: la parte exterior o cara externa del labio, que se encuentra recubierta por piel hasta el bermellón del labio; la zona media, el bermellón, que continúa hasta la zona interna o mucosa labial, la cual es el revestimiento de la superficie interna del labio (Silapunt, 2004).

La mucosa labial es un ejemplo de mucosa de revestimiento, que está recubierta por Epitelio Escamoso Estratificado No Queratinizado, dispuesta sobre la lámina propia, la que contiene fibras del músculo orbicular de los labios (Avery & Chiego, 2007).

La mucosa de los labios se diferencia de otras por la presencia de un borde rojizo llamado borde bermellón, entre la unión de la mucosa bucal y piel de los labios. El bermellón es de color rojo debido a los numerosos vasos sanguíneos superficiales que se translucen fácilmente, debido a la delgadez del epitelio (Cui, 2011).

En la piel de los labios se puede encontrar glándulas sudoríparas, folículos pilosos y glándulas sebáceas que por lo general están en los ángulos de la boca, conformando las llamadas manchas o gránulos de Fordyce (Avery & Chiego, 2007).

Son numerosas las noxas que pueden afectar estos tejidos, generando diversas patologías. En general, se denomina Queilitis a la afectación de los labios. Es un término general que involucra variada etiología. Los Desórdenes Potencialmente Malignizantes, debido a su prevalencia, deben estar dentro de los posibles diagnósticos que habitualmente se suceden en esta zona anatómica. La anamnesis y el examen clínico son la base de un buen diagnóstico, sin embargo, realizar una biopsia es esencial para su diagnóstico definitivo (Huber, 2006).

4.2 QUEILITIS

4.2.1 GENERALIDADES

La Queilitis se describe como una inflamación de los labios que puede afectar una parte de la piel y/o al bermellón de estos. Puede ser de carácter agudo o crónico. Para su diagnóstico se deben incluir diferentes aspectos, tanto clínicos como histológicos (Gharbi, 2017).

4.2.2 TIPOS DE QUEILITIS

Existen varios tipos de Queilitis y en esta oportunidad se clasificarán de acuerdo a su factor etiológico:

1.-Queilitis por factores mecánicos: Puede ser causada por cualquier factor mecánico potencialmente responsable de una irritación oral y perioral crónica como contactos anormales entre los dientes y los labios, o alguna otra actividad que tenga contacto labial. El examen clínico puede evidenciar erosiones labiales superficiales o fragmentos blanquecinos mucosos en la cara interna de la mejilla (Samimi, 2016).

2.-Queilitis por factores infecciosos: Estos tipos de Queilitis son generadas por Virus, Bacterias, Hongos y Parásitos. Entre las virales, podemos nombrar el Herpes Recurrente Labial, Verrugas o enfermedad de Mano-Pie-Boca; entre la Queilitis bacteriana, al Impétigo, Queilitis Angular, Foliculitis, Celulitis; por hongos, la Cándida, es la más reconocida; finalmente, por parásitos y con una frecuencia mucho menor, Leishmaniasis, Amebiasis, entre otras (Garzón, 2018; Langlais, Miller & Nield, 2011).

3.-Queilitis por factores químicos: Este tipo de Queilitis tiene características clínicas consistentes con la alergia de contacto y los cambios se resuelven al retirar el alérgeno. Esta queilopatía se desencadena por aplicación de algún agente y el labio reacciona de manera inflamatoria por mecanismos de hipersensibilidad. Se puede desarrollar por pastas dentífricas, lápiz labial e incluso por la ingesta de ciertos alimentos (García López et al., 2004).

4.-Queilitis por factores nutricionales: Las queilopatías por déficit de factores nutricionales como Vitamina B2, Ácido Fólico, Zinc y proteínas, pueden causar Dermatitis Labial, Queilitis Angular, Xerostomía y Queilitis Descamativa (Garzón, 2018).

5.-Queilitis por factores inmunológicos: En este grupo encontramos dos entidades: Las primeras de base autoinmune que contiene el Lupus Eritematoso, Pénfigo Vulgar, Penfigoide, Liquen Plano y Esclerodermia y las segundas, las queilopatías alérgicas, que incluyen la Queilitis Atópica y la Queilitis de contacto alérgico. Estas queilopatías inmunológicas aparecen como consecuencia de una respuesta inmune exagerada contra algunas sustancias externas (Garzón, 2018).

6.-Queilitis idiopáticas: La Queilitis Granulomatosa, es una inflamación de origen desconocido de los labios. También puede ser parte de la tríada del Síndrome de Melkersson-Rosenthal (MRS) (El-Hakim & Chauvin, 2004). La etiología de esta enfermedad no está clara, pero la condición se ha relacionado con una reacción inmune anormal. Las opciones terapéuticas disponibles proporcionan sólo remisiones limitadas y temporales (Gupta, 2014).

7.-Queilitis por factores físicos: Las queilopatías físicas son dermatosis labiales provocadas por calor, frío, electricidad, radiación ionizante, o radiación solar llamada actínica. Se producen quemaduras en labios y mucosa oral. Las radiaciones ionizantes de la radioterapia producen la denominada radiodermatitis. En este grupo encontramos a la Queilitis Actínica, la cual es una lesión provocada por la exposición excesiva a la luz solar. Esta patología afecta con mayor frecuencia a hombres de edad avanzada, de piel clara, con ocupaciones de trabajo en exteriores y presenta múltiples manifestaciones clínicas. Esta enfermedad es catalogada, además, como un tipo de Desorden Potencialmente

Malignizante, por su probabilidad de transformarse en una neoplasia maligna (Langlais, Miller y Nield, 2011).

4.3 QUEILITIS ACTÍNICA

La Queilitis Actínica (QA) fue descrita por primera vez en 1923 por Ayres y fue referida como una “inflamación crónica de los labios, causada aparentemente por la luz solar” (Ayres, 1923).

Hoy se describe como un Desorden Potencialmente Malignizante (DPM) que es causado por la exposición a la radiación ultravioleta acumulada en la mucosa labial expuesta al sol, especialmente en personas de piel clara (Neville et al., 2009). La palabra actínica (del griego aktinos = rayos), hace alusión a la propiedad de la energía radiante (luz visible y UV) de producir cambios químicos (Hernández Osorio, 2016). Afecta mayoritariamente al bermellón del labio inferior, el cual desarrolla cambios clínicos e histológicos (Menta, 2007).

De este estado premalignizante, la QA puede transformarse a Carcinoma de Células Escamosas, cáncer que corresponde al 95% de las neoplasias maligna orales (Gomes, 2008).

La QA produce diversos cambios clínicos en el bermellón del paciente, los cuales serán descritos a continuación.

4.3.1 CAMBIOS CLÍNICOS

La Queilitis Actínica puede presentarse de diversas formas como lesiones blancas no ulceradas, erosiones o úlceras en el labio, mezcla de lesiones blancas y rojas, zonas costrosas, entre otras. Las lesiones se desarrollan tan lentamente que los pacientes no distinguen los cambios. La línea de demarcación del bermellón, se transforma en un margen redondeado tumefacto y la mucosa labial presenta múltiples surcos verticales. La superficie mucosa expuesta se torna moteada, con manchas rojas (atrofia) y blancas (hiperortoqueratosis) y presenta estructuras vasculares superficiales visibles (telangiectasia) (Philip, 2005).

Además, esta parte expuesta del labio, pierde elasticidad y las placas rojas y blancas, anteriormente nombradas, pueden ir desde delgadas a gruesas, pueden ser escamosas o superponerse a las zonas eritematosas irregulares (de Santana Sarmiento, 2014).

En la fase crónica de la patología, pueden aparecer úlceras crónicas recidivantes. Finalmente, las úlceras pueden dejar de cicatrizar, momento en el cual la biopsia suele descubrir que se ha formado un Carcinoma de Células Escamosas (Philip, 2005).

4.3.2 EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la QA ha sido estudiada en diferentes países, arrojando diferentes resultados: en Europa, se estimó que la prevalencia es de un 2.08% (Mello, 2018): en Galicia, España, de 31.3% (Rodríguez-Blanco, 2018); en Estados Unidos, en adultos mayores masculinos es de 15% y en adulto mayor femenino 6% (Philip, 2005).

A nivel nacional, en la ciudad de Santiago, se analizaron 889 individuos en mayores de 65 años, determinando una prevalencia de 0.9% (Espinoza, 2003). En Valdivia se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal, en una población de mayor riesgo, como son los pescadores artesanales de esta ciudad, de los cuales el 38.8% presentó Queilitis Actínica y en todos los casos la patología se desarrolló en el labio inferior (Ríos, 2017). En Talca se realizó un estudio descriptivo de prevalencia a trabajadores expuestos a radiación solar, donde un 16.6% presentó Queilitis Actínica (Orozco, 2013).

4.3.3 ETIOPATOGENIA Y FACTORES DE RIESGO

La etiopatogenia de la Queilitis Actínica es multifactorial, abarcando diferentes agentes: factores extrínsecos no modificables como radiación UVB, factores extrínsecos modificables como el hábito tabáquico y ocupación; y factores intrínsecos no modificables como edad, fototipo y sexo. Estos factores se detallan a continuación:

1.-Exposición a radiación solar: La radiación UV actúa como un carcinógeno, mediante la inducción de daño celular por la formación de radicales libres, causando mutaciones en el ADN, y en especial, en genes supresores de tumores como el p53. Existe una relación directa entre la acumulación de exposición actínica y la severidad de las lesiones (Markopoulos, 2004).

2.-Fototipo: Los fototipos de piel clara presentan mayor predisposición de sufrir QA, debido a que no poseen una cantidad suficiente de Melanina, pigmento que transforma la energía radiante en energía calórica, disminuyendo el riesgo (Bauer, 2011).

3.-Consumo de tabaco: Aumenta el riesgo de desarrollar Carcinoma Escamoso de labio y más en un labio con QA, más susceptible a los efectos carcinogénicos del tabaco (Hernández Osorio, 2016).

4.-Edad: La prevalencia de lesiones QA es significativamente mayor en personas expuestas a radiación solar por más de 10 años, pues el daño producido por la radiación es acumulativo. Así se explica también el hecho de no observar prevalencias elevadas en población más joven (Ochsenius, 2003).

5.- Ocupación: Trabajadores que laboran al aire libre constituyen un grupo de riesgo importante para desarrollar QA, ya que están expuestos a la radiación solar UV ambiente (Haddad, 2009).

6.-Sexo: La menor prevalencia en mujeres podría explicarse por razones socioculturales, ya que el uso de cosméticos que contienen filtro solar, proporcionan un efecto protector frente a la radiación solar (de Santana Sarmiento, 2014).

7.-Otros factores: Como la dieta, ciertas enfermedades sistémicas, mala higiene y traumatismos, se suman a esta lista de factores. Sin embargo, son necesarios más estudios para confirmar la relación entre estos factores y QA (Hernández Osorio., 2016).

De los factores anteriormente mencionados, la radiación UV es la más estudiada y la más perjudicial, ejerciendo efectos sobre el epitelio, tejido conectivo, particularmente en las células presentes, modulando la respuesta inmune y favoreciendo la inmunosupresión (Kripke 2013; Schwarz, 2008). La desregulación inducida por UVB afecta la actividad génica, como la función del gen p53 supresor de tumores. Dicha desregulación en este gen produce inestabilidad genómica, lo que hace que las células sean susceptibles a otras alteraciones genéticas críticas inducidas por UVB con una transformación maligna definitiva de las células afectadas, especialmente en los Queratinocitos.

Los cambios histopatológicos en los tejidos son múltiples y muy característicos. Las células del tejido epitelial, varían desde atrofia hasta hiperplasia, con diversos grados de queratinización y maduración, aumento de la actividad mitótica y atipias citológicas (Wood, 2011). El tejido conectivo presenta cambios degenerativos conocidos como degeneración basófila o elastosis, proceso que es caracterizado por degradación de colágeno y reemplazo de la MEC por un material elastótico alterado (Rojas, 2004). El borde bermellón del labio inferior también puede ser más vulnerable a las lesiones inducidas por la luz solar debido a que su epitelio es delgado, tiene una capa pobre de queratina y un menor contenido de Melanina (Wood, 2011).

Variadas células están implicadas en este proceso, y en el último tiempo se ha intentado determinar las interacciones que entre ellas se producen y cómo esto afecta la etiopatogenia de la enfermedad. A continuación se describen.

4.3.4 Mastocitos (MC)

Los Mastocitos, derivan de células progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea. Éstas entran en la circulación y migran a los tejidos periféricos donde, bajo la influencia de factores microambientales locales y dependiendo de la etapa de maduración, expresan diferentes antígenos de superficie, completando su maduración (da Costa, 2007; Araújo, 2010). Actúan como células efectoras tempranas de enfermedades alérgicas y en la inmunidad innata (Endoh, 2007). Los MC se clasifican de acuerdo a la endopeptidasa que secreten: Triptasa o Quimasa. Así, encontramos MCt, los cuales secretan triptasa y los MCtc, que secretan triptasa y quimasa.

La triptasa es una potente enzima proangiogénica, que también ha sido reconocida como una enzima que degrada la MEC. La quimasa, por su parte, participa en la remodelación de la MEC mediante la modulación de la función de los Fibroblastos y activa las Metaloproteinasas (MMP) latentes, incluidas la gelatinasa B y las pro-colagenasas que degradan los componentes de las membranas basales epiteliales y la MEC, respectivamente (Saarinen, 1994; Fang, 1997; Blair, 1997; Fajardo, 2003). Tales proteasas, triptasa y quimasa, contribuyen a la formación de elastosis, proceso muy característico de la QA. Este se caracteriza por degradación de colágeno y remplazo de la MEC por una red de material elástico alterado, en función de proveer espacio a la proliferación celular y formación neovascular (Kaarsen, 1995; Welle, 1997; Souza, 2010).

Otro de los roles importantes de los MC es promover la rápida acumulación de neutrófilos en el área de inflamación, a través de una rápida generación de mediadores químicos, productos de la degranulación. Entre estos mediadores se encuentra la Histamina, Heparina, MMP, tripsina, quimasa, Factor de Necrosis Tumoral (TNF- α), Factor de Crecimiento Nervioso (NGF), Interleuquinas (IL) 3, 4, 5, 6, 8, 10, 13, 16, Factor de Crecimiento Fibroblástico básico (bFGF), Quimioquinas y mediadores lipídicos, los cuales participan en esta inmunosupresión inducida por luz UVB (Rojas, 2004; Endoh, 2007; da Costa, 2009).

Otra vía de participación de los MCt en QA consiste en la sobreexpresión de la Ciclooxygenasa-2 (COX-2), enzima que cataliza la conversión del Ácido Araquidónico en Prostaglandinas (PG), y que está elevada en varias neoplasias, incluidas lesiones cutáneas premalignas y malignas. La tripsina y tripsina activan los receptores PAR-2, el cual se encuentra distribuido en Queratinocitos, Fibroblastos y Células Endoteliales del labio. La PAR-2 activa la COX-2 y su sobre-expresión conduce a un aumento de la PGE-2, que a su vez promueve el crecimiento e invasión, así como la angiogénesis y la inflamación, por lo que la sobreexpresión de la COX-2 epitelial es un evento clave en la QA (Rojas, 2009).

Con respecto a la densidad de los MC, estos se encuentran incrementados en QA, lo que juega un rol en la mediación de las alteraciones del tejido conectivo. Estos pueden estar dispersos en la lámina propia (Araújo, 2010), en el estroma adyacente de tejidos neoplásicos y también alrededor o cerca de nervios y capilares sanguíneos (Souza, 2010; Arnaud, 2014). Al desglosar la distribución de MCt y MCtc, el fenotipo predominante en QA es el MCt, que también predomina en labio normal, pero la ubicación es diferente, ya que en labio normal, los MCt predominan en el tejido conectivo y área submucosa y en QA los MCt se encuentran aumentados en el área del epitelio y en la unión del tejido conectivo (Rojas, 2004).

Esto sugiere que las alteraciones en las células epiteliales como resultado del daño actínico, puede guiar a un aumento del número de MCt en el área adyacente o viceversa. Los mediadores involucrados en los cambios de la distribución de subpoblación de MC y su densidad en QA aún necesitan más estudios (Rojas, 2004).

| TABLA N°1 CUADRO RESUMEN DE INFORMACIÓN DE MASTOCITOS ASOCIADOS A QA HASTA 2014 | | |
|--|---|--|
| Autor/ Año | Título | Información de participación de la célula en QA |
| Rojas 2004 | Mast cells and matrix metalloproteinase 9 expression in AC and SCC. | -Al ser inducidos por UV, sintetizan y liberan mediadores que modulan degradación de la MEC, que contribuyen a formación de elastosis. -MCt y MCtc están incrementados en QA, especialmente en área de elastosis. |
| Rojas 2005 | Characterization of mast cell subpopulations in lip cancer. | -MC se incrementan en lesiones de Ca en comparación con labio normal, especialmente en estroma peritumoral. -MCt predominó sobre MCtc en estroma intratumoral. -MCtc predominó sobre MCt en área peritumoral. |
| Endoh 2007 | Ultraviolet B irradiation selectively increases the production of interleukin-8 in human cord blood-derived mast cells. | -UVB induce la producción selectiva de IL-8 en MC que contribuye a cambios histológicos en la dermis típica de la “quemadura solar”. - La dosis de UVB causa apoptosis de MC que puede tener responsabilidad en la reducción de IL-8. |

**TABLA N°1 CUADRO RESUMEN DE INFORMACIÓN DE MASTOCITOS
ASOCIADOS A QA HASTA 2014. Continuación.**

| Autor/Año | Título | Información de participación de la célula en QA |
|------------------------|--|--|
| Gomes 2008 | Comparative Analysis of the Mast Cell Density in Normal Oral Mucosa, Actinic Cheilitis and Lip Squamous Cell Ca. | -Se comparó la densidad de MC en distintos grados de displasia: -Ca>Displasia Mediana en QA>Displasia Severa en QA> Mucosa normal. -Sugiere participación de los mastocitos en el desarrollo de estas lesiones. |
| Costa 2009 | Density and migration of mast cells in lipsquamous cell carcinoma and actinic cheilitis. | -Una población similar de MCt se observó en QA y Ca. -Encontramos un incremento de población de MC en labio con Ca comparado con labio normal y QA. |
| Rojas 2009 | Actinic cheilitis: Epithelial expression of COX-2 and its association with mast cell tryptase and PAR-2. | -La sobreexpresión de la COX-2 epitelial es un evento clave en la QA, que se asocia con un aumento de los MCt y PAR-2. |
| Araújo 2010 | Accumulation of CD1a-positive Langerhans cells and mast cells in actinic cheilitis. | -MC se encuentran en la lámina propia en QA y su número está incrementado en piel expuesta a radiación. -La presencia y distribución de MC en lesiones premalignas y malignas indican asociación con severidad, además de un incremento en la inmunosupresión provocada por radiación UV. |

**TABLA N°1 CUADRO RESUMEN DE INFORMACIÓN DE
MASTOCITOS ASOCIADOS A QA HASTA 2014. Continuación.**

| Autor/Año | Título | Información de participación de la célula en QA |
|--------------------|--|--|
| Souza 2010 | Association of mast cell, eosinophil leucocyte and microvessel densities in actinic cheilitis and lip squamous cell carcinoma. | -La acumulación de MC está asociado a la progresión y pronóstico del tumor. -En QA y Ca: los MC se dispersaron el estroma adyacente a los tejidos neoplásicos displásicos, y también o alrededor de los nervios y capilares sanguíneos. |
| Souza 2011 | Mast cells and matrixmetalloproteina se 9 expression in actiniccheilitis and lip squamous cell carcinoma. | -La diferencia que se encontró en Costa puede ser porque ellos lo clasificaron como displasia epitelial leve y en este solo 5 casos fueron clasificados. -La densidad de MC c-Kit estaba aumentada en Ca y QA en comparación con mucosa normal. |
| Arnaud 2014 | Density of mast cells in lesions of actinic cheilitis. | -MC aumentados en QA, en comparación a mucosa normal. -Asociación entre densidad de MC y displasia. -Relación entre activación de MC y diferentes fases de hiperqueratosis, displasia, Ca in situ e invasivo. -Distribución de MC relacionada con la región peritumoral, alrededor de vasos, próximos al área de inflamación, elastosis solar y displasia epitelial (reforzando hipótesis que MC están relacionados a proceso de transformación maligna de QA). |

4.3.5 Células Dendríticas (CD)

Las Células Dendríticas Intersticiales, actúan como alerta contra antígenos extraños, por su alta capacidad en reconocer y capturar macromoléculas. Las CD en el tejido intersticial se denominan CD Inmaduras (CDI), debido a que carecen de algunas moléculas accesorias clave de superficie y no pueden desencadenar la activación de células T de manera efectiva (Bell, 1999).

Cuando las CDI capturan y procesan un antígeno experimentan cambios morfológicos y bioquímicos y migran a áreas linfoides especializadas, en donde maduran. La movilización y migración de las CDI están inducidas y reguladas por Citoquinas y principalmente por el Factor de Necrosis Tumoral α e Interleuquina 1B. Las ahora CD maduras (CDM) ya no realizan funciones de captura de antígeno, si no que se convierten en Células Presentadoras de Antígeno (CPA) y son las principales presentadoras de antígeno de la epidermis, participando activamente en respuestas Th1 (respuesta inflamatoria) y Th2 (respuesta anti-inflamatoria), presentando antígenos a linfocito B o T, para iniciar una respuesta inmune específica contra el antígeno (Sallusto, 1999; Araújo, 2010).

Dos tipos de CD migran desde la médula ósea y actúan como CPA exógenos: las Células de Langerhans, que residen en las capas basales y suprabasales de la epidermis, y las CDI dérmicas, que se encuentran confinadas dentro de la dermis, lo que se extrapola en mucosa (Upadhyay, 2013).

La luz UV genera un efecto inductor de estrés en estas células, generando efectos locales que incluyen agotamiento masivo de las CL y deterioro funcional en capacidades co-estimuladoras, apoptosis y alteración de su capacidad migratoria y acumulación (Nicolò, 2001; Kölgen, 2002).

| TABLA N°2 CUADRO RESUMEN DE INFORMACIÓN DE CÉLULAS DENDRÍTICAS ASOCIADOS A QA HASTA 2014 | | |
|---|---|---|
| Autor/Año | Título | Información de participación de la célula en QA |
| Takashima 1995 | UVB-Dependent Modulation of Epidermal Cytokine Network: Roles in UVB-Induced Depletion of Langerhans Cells and Dendritic Epidermal T Cells. | -La radiación UVB induce apoptosis en las células dendríticas humanas a través de la producción de ROS. -Las CD maduras son resistentes a UVB. |
| Kölgen 2002 | Epidermal Langerhans Cell Depletion After Artificial Ultraviolet B Irradiation of Human Skin In Vivo: Apoptosis Versus Migration. | -La reducción de CL se debe principalmente a la migración más que a la apoptosis. |
| Araújo 2010 | Accumulation of CD1a-positive Langerhans cells and mast cells in actinic cheilitis. | -La acumulación de CL es un importante agente inmunoestimulador y protector en la defensa contra progresión de la displasia epitelial. |

4.3.6 Fibroblastos

Los Fibroblastos son las células residentes más abundantes de piel y mucosas, cuya función principal es mantener la homeostasis de la MEC (Chou, 2009).

Los cambios en el tejido conectivo se caracterizan por el desarrollo de elastosis actínica, la cual comienza frecuentemente en la unión de las áreas papilar y reticular de la dermis. La elastosis se caracteriza por la acumulación de masas enredadas de fibras elásticas distróficas, tropoelastina desorganizada y fibrilina, cantidades crecientes de sustancia fundamental y degradación del colágeno (Chou, 2009).

La progresión malignizante es acompañada de una serie de interacciones moleculares, dentro de las cuales se ha identificado que el Receptor 3 del Factor de Crecimiento de Fibroblastos (FGFR3), que pertenece a una familia de receptores de tirosina quinasa, modula diversos procesos entre ellos, la homeostasis tisular. Mutaciones en este gen se encuentran en un 20% tanto en etapa temprana como en etapa tardía en QA y cáncer de labio, lo que sugiere un rol de este receptor en la patogénesis de QA a cáncer (Chou, 2009). La exposición crónica a los rayos UV provoca un aumento en los niveles de oxígeno reactivo, el cual destruye el colágeno intersticial sintetizado por los fibroblastos e induce la síntesis de metaloproteasa, lo que aumenta la degradación del colágeno. La pérdida de colágeno está relacionada con la degradación causada por las enzimas proteolíticas secretadas por el infiltrado inflamatorio en la piel dañada por el sol (Sgarbi, 2010).

Los efectos de la exposición crónica a los rayos UV en las Metaloproteasas, combinados con la respuesta inflamatoria y la liberación de mediadores químicos de la inflamación, pueden contribuir a una disminución en la cantidad de fibras de colágeno en el borde bermellón, por cambios cualitativos en la organización de las fibras de colágeno y cambios cuantitativos en los precursores del colágeno (Sgarbi, 2010). Además, la radiación UV reduce la cantidad de colágeno y afecta la biosíntesis de los fibroblastos, lo que también contribuye a la disminución de la cantidad de colágeno en la piel (Varani, 2001).

TABLA N°3 CUADRO RESUMEN DE INFORMACIÓN DE FIBROBLASTOS ASOCIADOS A QA HASTA 2014

| Año/ Autor | Título | Información de participación de la célula en QA |
|-----------------------|---|--|
| Chou 2009 | Identification of novel fibroblast growth factor receptor 3 gene mutations in actinic cheilitis and squamous cell carcinoma of the lip. | -La frecuencia de las mutaciones del receptor FGFR3 sugiere un papel funcional en el desarrollo de trastornos epiteliales, contribuyendo a la patogénesis de QA y Carcinoma de Células Escamosas. - Las mutaciones se observaron en etapa temprana como tardía. |

| TABLA N°3 CUADRO RESUMEN DE INFORMACIÓN DE FIBROBLASTOS ASOCIADOS A QA HASTA 2014. Continuación | | |
|--|---|--|
| Año/ Autor | Título | Información de participación de la célula en QA |
| Sgarbi 2010 | Increased fibroblast density in actinic cheilitis: association with tryptase-positive mast cells, actinic elastosis and epithelial p53 and COX-2 expression. | -Reducción en la cantidad de fibras de colágeno en casos de atipia moderada y grave. -Triptasa y Quinasa aumentan en QA. -MC cercanos a áreas de elastosis, sugiere que están involucrados en MEC observada en QA. |
| Rojas 2012 | Aumento de la densidad de los fibroblastos en la queilitis actínica: asociación con mastocitos positivos para triptasa, elastosis actínica y expresión p53 epitelial y COX-2. | -Los fibroblastos aumentan en la QA y se asocian con la mayor densidad de MC, la expresión de p53 y COX-2 epitelial, degradación de la MEC y la elastosis actínica. -Fibroblastos pueden contribuir al fotodaño del labio y podrían considerarse marcadores de la carcinogénesis temprana de los labios. -Fibroblastos papilares y reticulares se elevaron en elastosis. |

4.3.7 Macrófagos

Los Macrófagos representan una línea primaria de los mecanismos de defensa innatos o de primera línea, ya que no requieren adaptación o inmunización para funcionar. Los Macrófagos tienen numerosas funciones relacionadas con la remodelación de tejidos, la inflamación y la inmunidad y tienen la capacidad de afectar diferentes aspectos de los tejidos neoplásicos. Los Macrófagos contribuyen al equilibrio entre la disponibilidad y eliminación de antígenos a través de la fagocitosis y la posterior degradación de células senescentes o apoptóticas, microbios y posiblemente células neoplásicas. Su función es esencial para desencadenar, instruir y terminar la respuesta inmune adaptativa. Los Macrófagos colaboran con las células T y B a través de las interacciones célula-célula y los mecanismos mediados por la fase fluida, basados en la liberación de citoquinas, quimiocinas, enzimas, metabolitos del Ácido Araquidónico y radicales reactivos. La activación de los Macrófagos puede ser proinflamatoria o antiinflamatoria, lo que contribuye a la destrucción de las células tisulares o a la regeneración tisular y la cicatrización (Sica, 2007).

La radiación UV causa cambios anormales en la elastina, dando lugar a un material elastótico compuesto de elastina, una malla de colágeno circundante y versicano, proteína que activa los Macrófagos. Estos cambios conducen a una acumulación de estas células, que intentan escindir la elastina anormal, secretando elastasa, así como a activar la síntesis de elastina/colágeno mediante la liberación de Factor de Crecimiento Transformante TGF- β , que aumenta la deposición de elastina anormal, que es incapaz de ensamblarse en fibras

elásticas funcionales debido a la influencia de las enzimas proteolíticas y la radiación UV (Saarialho-Kere, 1999).

Los Macrófagos participan en los cambios relacionados al daño solar a través de diferentes mecanismos, entre los cuales se destacan dos MMP, la Metaloelastasa de Macrófagos Humanos (HME) o MMP-12 y MMP-7. La MMP-12 está presente en fibras elásticas anormales en la piel dañada crónicamente por el sol y la MMP-7 se puede encontrar en la zona de la membrana basal y más profunda en la dermis asociada con áreas de daño actínico moderado. Por lo tanto, estas MMP pueden desempeñar un papel importante en los eventos de remodelación que ocurren en el tejido conjuntivo dérmico durante la exposición prolongada a la luz solar (Poulopoulos, 2013; Saarialoh-Kere, 1999).

| TABLA N°4 CUADRO RESUMEN DE INFORMACIÓN DE MACRÓFAGOS ASOCIADOS A QA HASTA 2014 | | |
|--|--|---|
| Autor/Año | Título | Información de participación de la célula en QA |
| Saarialho-Kere 1999 | Accumulation of Matrilysin (MMP-7) and Macrophage Metalloelastase (MMP-12)in Actinic Damage. | <ul style="list-style-type: none"> - Las MMP (7 y 12) remodelan las áreas elastóticas del tejido conjuntivo durante la exposición prolongada a radiación UV. -La HME ayuda a la migración de Macrófagos y participa en proceso de remodelación al tratar romper material elastótico anormal o fibrilina. -La radiación UV acumula Macrófagos que intentan escindir elastina anormal. - La MMP-7 está en la zona de membrana basal asociada a áreas de daño actínico moderado. |

**TABLA N°4 CUADRO RESUMEN DE INFORMACIÓN DE MACRÓFAGOS
ASOCIADOS A QA HASTA 2014. Continuación.**

| Autor/Año | Título | Información de participación de la célula en QA |
|-----------------------------|--|---|
| Poulopoulos 2013 | Expression of matrix metalloproteinases 9 and 12 in actinic cheilitis. | <ul style="list-style-type: none"> - La MMP-12 o HMA (Metaloelastasa de Macrófagos humanos) degrada tejido elástico y ayuda en la migración de Macrófagos. - La MMP-12 está presente en bermellones con daño actínico y desempeña un rol en la remodelación en el tejido conectivo durante la exposición a largo plazo a la luz solar en la QA. |

4.4 TRASTORNOS POTENCIALMENTE MALIGNIZANTES

En el año 2005 en Reino Unido, la OMS recomendó el término “Desorden Potencialmente Malignizante” (también es aceptable lesión o trastorno potencialmente malignizante) en vez de “precanceroso” o “pre maligno”, para definir a aquellos tejidos morfológicamente alterados en los que es más probable que el cáncer ocurra, comparado con su contraparte aparentemente normal. Se determina la probabilidad y no la seguridad de la transformación. Entre estas lesiones encontramos Leucoplasia, Eritroplasia, Queilitis Actínica, Liquen Plano Oral, Queratosis del paladar asociada a fumar invertido, Fibrosis submucosa y Lupus Eritematoso Discoide (Warnakulasuriya et al., 2007).

Los Trastornos Potencialmente Malignizantes se pueden desarrollar, tanto, en mucosa de apariencia normal o a partir de una lesión precursora. Una injuria puede provocar alteraciones en el equilibrio homeostático del epitelio de la mucosa oral, la cual puede promover una displasia o en casos más graves, una neoplasia epitelial (Gordón-Núñez, 2008).

La historia natural de la QA puede seguir cualquiera de las siguientes opciones: regresión espontánea de la lesión, permanecer sin cambios a través del tiempo o evolucionar a un Carcinoma Espinocelular Invasivo (Ríos, 2017).

4.5 TRANSFORMACIÓN MALIGNIZANTE

La radiación UVB (280-315 nm) ejerce diversos efectos sobre el sistema inmunológico del labio y contribuye al desarrollo de la QA y cáncer (Ca). La radiación UVA (315-400nm), penetra profundamente en la piel y refuerza los efectos cancerígenos de los rayos UVB, causando envejecimiento e inmunosupresión creando un microentorno potencialmente neoplásico (Neto, 2006).

Este microentorno neoplásico se compone de tejidos que incluyen elementos no celulares (proteínas de la matriz) y celulares (Fibroblastos, Mastocitos, Macrófagos, Queratinocitos, Células Dendríticas) y además células neoplásicas en constante evolución e influye profundamente en el desarrollo y progresión del tumor. El crecimiento, la invasión y el potencial metastático de las células tumorales se ven influidos por la interacción tumor-estroma, en la que las células tumorales y las células mesenquimáticas, incluidas las células inflamatorias que rodean a las células tumorales, interactúan entre sí (Takahara, 2009).

Las neoplasias malignas se describen como un estado inflamatorio persistente, ya que los factores solubles secretados por las células tumorales activan las células circundantes, los Fibroblastos y las células endoteliales y también reclutan células inflamatorias. Además, las señales que inhiben la inflamación no están presentes dando estados inflamatorios continuos, lo que conduce a anomalías celulares y tisulares asociadas a neoplasias (Takahara, 2009).

A medida que la carcinogénesis se desarrolla, los elementos celulares tienen interacciones entre ellos: los Queratinocitos y los Mastocitos, a través de la tripsina, estimulan a los Fibroblastos a adquirir un fenotipo activado que favorece la progresión tumoral, activando su receptor activado por proteasa PAR-2, que se expresa en tejidos normales y fotodañados. Por otro lado, los Fibroblastos, estimulan la migración, proliferación y transformación maligna de Queratinocitos (Rojas, 2012).

Otra célula que participa en el desarrollo de carcinogénesis son los Macrófagos, que tienen numerosas funciones relacionadas con la remodelación de tejidos, lo que involucra su capacidad de afectar diferentes aspectos de los tejidos neoplásicos. En el cáncer, los Macrófagos desarrollan actividades que pueden prevenir el establecimiento y la propagación de células tumorales y, al mismo tiempo, pueden provocar funciones para apoyar el crecimiento y la metástasis del tumor. Esto debido a que estimulan la neoangiogénesis, de modo que la infiltración extensa del tumor por Macrófagos es un indicador de un mal pronóstico (Sica, 2007). En el crecimiento neoplásico, los Macrófagos se encuentran a menudo en el espacio extratumoral y se designan como Macrófagos Asociados a Tumores (MAT).

En lo que a Células Dendríticas respecta, un número elevado de éstas, indica un posible límite entre la QA y el desarrollo de cáncer (Araújo, 2010). Esta alta densidad en relación al Ca, se atribuye a presencia de infiltrado inflamatorio en el tumor (Albuquerque, 2003). En contraste, otros autores informaron que el número de CD en Ca era significativamente menor y a diferencia de los Macrófagos, la infiltración tumoral por CD tiene una implicación pronóstica positiva, principalmente, debido a su mayor capacidad para estimular respuestas de células T vírgenes contra el tumor (Takahara, 2009).

Las CD, además, expresan de indoleamina 2,3 dioxigenasa (IDO), una enzima intracelular, que en QA está relacionada con el desarrollo del cáncer. La inducción de expresión de IDO en las CD, puede inclinar la balanza a favor del crecimiento del tumor y podría marcar el punto en el que la calidad del infiltrado inflamatorio cambia eventualmente a favor del tumor (Von Bubnoff, 2012).

Y finalmente, los Mastocitos, se encuentran incrementados en diversas zonas: MCt predomina en estroma intratumoral, mientras que MCtc predomina en el área peritumoral. Los MC secretan enzimas que degradan la MEC que son mediadores importantes de la progresión tumoral y metástasis como la catepsina G, carboxipeptidasa y gelatinasas A y B. Además de contribuir a la degeneración del tejido conectivo, también pueden estimular la angiogénesis y la inflamación en la QA, junto con su conocido rol inmunosupresor en los tejidos fotodañados (Rojas, 2005).

En resumen, son variadas las interacciones celulares que participan en el desarrollo de la carcinogénesis, contribuyendo a una pérdida de control microambiental, el cual finalmente favorece la progresión de QA a Carcinoma Espinocelular (Von Bubnoff, 2012).

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio corresponde a una Revisión Narrativa de la Literatura.

5.2 FUENTES DE INFORMACIÓN

Los artículos se obtuvieron a partir de 4 bases de datos, que corresponden a: MEDLINE de PubMed, Web of Science, Scopus y Google Scholar. El acceso a las tres primeras bases de datos se realizó a través del Metabuscador de bibliotecas de la Universidad de Talca (Metalib ®).

5.3 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

En esta revisión no se contó con una búsqueda estratégica de búsqueda, por el contrario se realizó una búsqueda libre con combinación aleatoria de palabras claves como:

| TABLA N°5: PALABRAS CLAVE UTILIZADAS EN LA BÚSQUEDA LIBRE. | | | |
|---|---------------------|---------------------|-------------------|
| “Actinic cheilitis” | “Fibroblast” | “Keratinocytes” | “Dendritic cells” |
| “Antigen presenting cells” | “Lymphocytes” | “Endothelial cells” | “Myobibroblasts” |
| “Pericytes” | “Connective Tissue” | “Mast cells” | “Macrophage”. |

Esto debido a que en las búsquedas sistemáticas preliminares realizadas, se descubrió que muchos papers conocidos no eran incluidos. La búsqueda aleatoria se realizó hasta que se determinó que ya existía un número apropiado de estudios y que ya no podríamos aumentarlo.

5.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se utilizaron los artículos que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión:

- Artículos desde año 2015 a la actualidad (año 2018).
- Idioma: inglés, español.
- Artículos en texto completo.
- Artículos que contengan información relacionada a Queilitis Actínica.

Además, se consideraron los siguientes criterios de exclusión:

- Artículos que estudien células, pero que no tengan información relacionadas a Queilitis Actínica.

5.5 OBTENCIÓN DE ARTÍCULOS

La obtención de artículos se realizó mediante una búsqueda principal y secundaria.

- **Búsqueda principal:** Comprendió los artículos recopilados mediante la estrategia de búsqueda en las bases de datos anteriormente descritas. Los antecedentes de título, año, autor (es) y resumen de los artículos proporcionados por cada base de datos fueron importados a una tabla de Excel.

- **Búsqueda complementaria en referencias:** Comprendió la búsqueda de los artículos relevantes para la investigación en las referencias de los artículos analizados a texto completo. El título de las referencias debía contener los criterios de inclusión.

5.6 ANÁLISIS DE CALIDAD DE LOS ARTÍCULOS

Para verificar la calidad de los papers y determinar así la confiabilidad de sus resultados, se realizó un breve análisis bibliométrico, que consideró los índices de calidad más conocidos (Barba, BM., 2003):

- **El índice H:** Es la cantidad de veces que ha sido citado un artículo científico.
- **Cuartil (Q):** Es la importancia relativa de una revista. Las revistas de mayor relevancia se ubican en el primer cuartil (Q1), las de calidad media en los cuartiles Q2 y Q3 y las de más baja calidad en el cuartil Q4.
- **Factor de impacto SJR (Scientific Journal Rankings):** Importancia de una revista de acuerdo al número de veces que se ha citado un artículo publicado en ella. A mayor factor de impacto, más influyente es la revista.

Una vez determinados los índices de calidad, éstos fueron tabulados utilizando el siguiente formato:

| TABLA N°6: EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE EVIDENCIA CIENTÍFICA DE LOS ARTICULOS INCLUIDOS | | | | | |
|---|------------|----------------|-----------------|--------------------|--------------------------|
| N° | Año | Autores | Índice H | Cuartil (Q) | Factor de Impacto |
| | | | | | |

5.7 EXTRACCIÓN DE DATOS

Una vez analizados los textos seleccionados, se realiza la extracción de datos relevantes para este estudio. Para esto se prepara planilla de recolección de datos, para cada uno de los temas recopilados, como se indica a continuación:

| TABLA N°7: DATOS DE LOS ARTÍCULOS, QUE INCLUYE AUTOR/AÑO, TÍTULO Y RESUMEN DEL ARTÍCULO | | |
|--|---------------|----------------|
| Autor/Año | Título | Resumen |
| | | |

6. ASPECTOS BIOÉTICOS

La presente Revisión Narrativa fue realizada sin patrocinio alguno. Se declara no presentar ningún conflicto de interés.

7. RESULTADOS

A continuación se presenta la evidencia obtenida, resumida en el siguiente flujograma:

7.1 FLUJOGRAMA

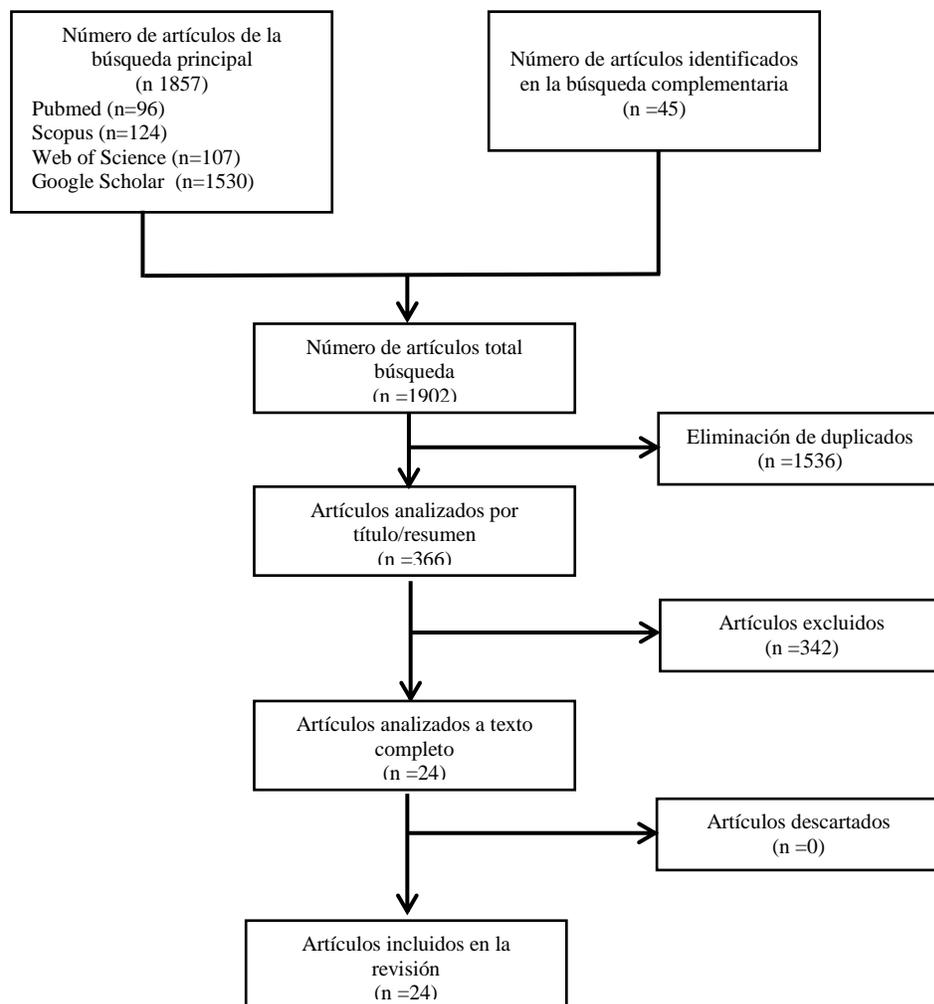


FIGURA N°1: FLUJOGRAMA CON LOS RESULTADOS DE LA OBTENCIÓN DE ARTÍCULOS PARA LA PRESENTE REVISIÓN EN CURSO.

7.2 ANÁLISIS DE CALIDAD DE LOS ARTÍCULOS

Se realizó un análisis bibliométrico para verificar la calidad de los papers y determinar la confiabilidad de los resultados, el cual consideró los índices de calidad más conocidos (Barba, BM 2003).

TABLA N°8: EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE EVIDENCIA CIENTÍFICA DE LOS ARTICULOS INCLUIDOS

| N° | Año | Autores | Índice H | Cuartil (Q) | Factor de Impacto |
|----|------|--------------------|----------|-------------|-------------------|
| 1 | 2019 | de Sousa Lopes MLD | 74 | Q1 | 0.75 |
| 2 | 2018 | Scotti FM | 74 | Q1 | 0.8 |
| 3 | 2017 | Caldeira PC | 74 | Q1 | 0.75 |
| 4 | 2017 | Chrun ES | 74 | Q1 | 0.8 |
| 5 | 2016 | García NG | 64 | Q1 | 0.99 |
| 6 | 2016 | De Sousa Lopes MLD | 72 | Q1 | 1.01 |
| 7 | 2015 | Ariotti C | 63 | Q1 | 1.15 |
| 8 | 2015 | Correa GT | 63 | Q1 | 1.15 |
| 9 | 2018 | Custódio M | 58 | Q2 | 0.8 |
| 10 | 2018 | De Freitas FSAJ | 54 | Q2 | 0.55 |
| 11 | 2018 | De Sena LSB | 73 | Q2 | 0.79 |
| 12 | 2018 | Nagata G | 66 | Q2 | 0.66 |
| 13 | 2017 | Rojas IG | 80 | Q2 | 0.61 |
| 14 | 2016 | Costa NL | 73 | Q2 | 0.79 |
| 15 | 2016 | Daniel FI | 73 | Q2 | 0.79 |
| 16 | 2016 | Gomes JO | 73 | Q2 | 0.79 |
| 17 | 2016 | Gonçalves AS | 86 | Q2 | 0.86 |
| 18 | 2016 | González AC | 73 | Q2 | 0.79 |
| 19 | 2016 | Leite AF | 31 | Q2 | 0.64 |

**TABLA N°8: EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE EVIDENCIA CIENTÍFICA DE
LOS ARTICULOS INCLUIDOS. SE DECLARA AÑO, AUTOR (ES), ÍNDICE H,
CUARTIL Y FACTOR DE IMPACTO. Continuación**

| N° | Año | Autores | Índice H | Cuartil (Q) | Factor de Impacto |
|----|------|--------------|----------|-------------|-------------------|
| 20 | 2016 | Lopes ML | 73 | Q2 | 0.79 |
| 21 | 2015 | Bianco BC | 62 | Q2 | 0.71 |
| 22 | 2016 | Sarmiento DJ | 31 | Q3 | 0.52 |
| 23 | 2018 | Martins S | 35 | Q3 | 0.26 |
| 24 | 2017 | Wanderley FG | 5 | Q4 | 0.1 |

- Ocho (8) artículos pertenecen al primer cuartil Q1, lo que corresponde al 33%.
- Trece (13) artículos pertenecen al segundo cuartil Q2, lo que corresponde al 54.1%.
- Dos (2) artículos pertenecen al tercer cuartil Q3, lo que corresponde al 8.3%.
- Un (1) artículo pertenece al cuarto cuartil Q4, lo que corresponde al 4.1%.

8. RESULTADO DE EXTRACCIÓN DE DATOS

8.1 Descripción de la participación de las células del epitelio en la etiopatogenia de la Queilitis Actínica.

Luego de realizar el análisis, se ha podido determinar de qué forma participan las células epiteliales, Queratinocitos, en la etiopatogenia de la QA.

La tabla muestra un resumen de los años y autores que estudiaron las células del epitelio, lo que demuestra en primera instancia que la QA sigue siendo un tema de interés.

| TABLA N°9: RESUMEN DE AUTORES QUE ESTUDIARON LA CÉLULA EPITELIAL EN QA ENTRE LOS AÑOS 2015 Y 2018. | |
|---|--|
| Célula | Autores |
| Célula epitelial | Custódio et al., 2018 De Freitas et al., 2018 De Sena et al., 2018 Martins et al., 2018 Nagata et al., 2018 Scotti et al., 2018 |

TABLA N°9: RESUMEN DE AUTORES QUE ESTUDIARON LA CÉLULA EPITELIAL EN QA ENTRE LOS AÑOS 2015 Y 2018. Continuación

| Célula | Autores |
|-------------------------|---|
| Célula epitelial | <p>Caldeira et al., 2017</p> <p>Chrun et al., 2017</p> <p>Daniel et al., 2016</p> <p>De Sousa Lopes et al., 2016</p> <p>García et al., 2016</p> <p>Gonçalves et al 2016</p> <p>Leite et al., 2016</p> <p>Lopes et al., 2016</p> <p>Sarmiento et al., 2016</p> <p>Ariotti et al., 2015</p> <p>Bianco et al., 2015</p> <p>Correa et al., 2015</p> |

8.1.1 Células Epiteliales

El análisis de las células epiteliales, debido a su extensión, se dividió en los siguientes temas:

8.1.1.1 Correlación entre manifestaciones clínicas e histopatológicas de la Queilitis Actínica.

8.1.1.2 Enzimas modificadoras de histonas de células epiteliales en Queilitis Actínica.

8.1.1.3 Biomarcadores en QA.

8.1.1.4 Participación de galectinas en QA.

8.1.1.5 Sistema de reparación de errores de DNA en QA.

8.1.1.6 Comportamiento de la isoforma alfa del Receptor de glucocorticoides ($GR\alpha$) en QA

8.1.1.7 Expresión de Tiorredoxina (Trx) en QA.

8.1.1.8 Pérdida genética de genes supresores de tumores en QA.

8.1.1.9 Comportamiento de antígenos de histocompatibilidad en QA.

8.1.1.10 Participación de Metaloproteinasas (MMPs) en QA

8.1.1.11 Receptores endoteliales en células epiteliales en QA

8.1.1.1 Correlación entre manifestaciones clínicas e histopatológicas de la QA.

En la QA no existe una correlación de las manifestaciones clínicas con la actividad proliferativa del epitelio ni con las alteraciones histopatológicas de este. De acuerdo a Nagata 2018, el análisis de las características morfológicas de la QA es insuficiente para predecir el pronóstico del paciente y determinar una decisión de tratamiento. Y, además, según Martins 2018, el aspecto histológico no tiene relación con la expresión clínica.

Se obtuvieron 2 artículos relacionados a las manifestaciones clínicas y la correlación histopatológica de la Queilitis Actínica.

| TABLA Nº10: CORRELACIÓN ENTRE MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LA QA. | | |
|--|---|--|
| Autor | Título | Resumen |
| Nagata et al., 2018 | Evaluation of epithelial dysplasia adjacent to lip squamous cell carcinoma indicates that the degree of dysplasia is not associated with the occurrence of invasive carcinoma in this site. | Las características morfológicas de la QA son insuficientes para predecir el pronóstico del paciente y determinar una decisión de tratamiento. |
| Martins et al., 2018 | Evaluation of cellular proliferative activity in patients with actinic cheilitis through silver-stained nucleolar organizer region method | Existe una falta de asociación entre actividad celular y aspectos clínicos en QA. |

8.1.1.2 Enzimas modificadoras de histonas de células epiteliales en Queilitis Actínica.

En la QA se produce una sobreexpresión de las enzimas modificadoras de histonas: acetilasas y metiltransferasas, lo cual induce un patrón de transcripción anormal. De acuerdo con Chrun 2017, en la QA existe una mayor expresión de la enzima Deacetilasa 2 (HDAC2), indicando una posible participación de esta proteína en etapas tempranas de fotocarcinogénesis. De Freitas 2018, también asoció la participación de histonas en esta enfermedad, evidenciando que la variación en los niveles de todos los tipos de enzimas están modificados, relacionando esta situación con el daño inicial en la QA. Respecto a las metiltransferasas (DNMT), Daniel 2016 afirma que ellas tienen un rol en la malignización inicial de la QA, cuando se ven alteradas, específicamente, la DNMT 3a se ve modificada por la acción de la radiación UV, mientras que la DNMT 3b, se puede modificar *de novo*.

Se encontraron 3 artículos relacionados a las enzimas modificadoras de histonas en células epiteliales en Queilitis Actínica.

| TABLA N°11: ENZIMAS MODIFICADORAS DE HISTONAS DE CÉLULAS EPITELIALES EN QA. | | |
|--|--|---|
| Autor | Título | Resumen |
| Chrun et al., 2017 | Immunoexpression of HDAC1, HDAC2 and HAT1 in actinic cheilitis and lipsquamous cell carcinoma. | Se evidenciaron altos niveles de HDAC2 en QA. |

| TABLA N°11: ENZIMAS MODIFICADORAS DE HISTONAS DE CÉLULAS EPITELIALES EN QA. Continuación | | |
|---|---|---|
| Autor/Año | Título | Resumen |
| De Freitas et al., 2018 | Evaluation of specific modified histones in lip carcinogenesis. | Existe variación de los niveles de histonas en etapas iniciales de daño actínico. |
| Daniel et al., 2016 | Immunohistochemical expression of DNAmethyltransferases 1, 3a, and 3b in actinic cheilitis and lipsquamous cell carcinomas. | Tanto DNMT3a y DNMT3b participan en procesos de daño actínico. |

8.1.1.3 Biomarcadores en QA.

Cuatro autores estudiaron posibles biomarcadores en QA, usando citoqueratinas, caspasas y dos marcadores de células madre de cáncer. García 2016, demostró la variación en la expresión de citoqueratinas 10 y 13 (CK-10 y CK-13) de células epiteliales. Estas van disminuyendo consistentemente a medida que la QA va sufriendo los primeros pasos en la transformación maligna. Las citoqueratinas, además, sufren cambios en su distribución a medida que la displasia epitelial avanza, por lo que podrían usarse como biomarcador en QA. Otro autor, Leite 2016, evidenció diferencias en la inmunoexpresión de caspasa-3 activada, en muestras de labio. Su expresión aumentó de una muestra normal de labio a una de QA y más aún en muestra de Ca de labio. Eventualmente podría usarse

como biomarcador en estudios futuros. Dos estudios utilizaron marcadores de células madre de cáncer: Custódio 2018, utilizó el receptor de neurotrofina p75 (p75NTR) y determinó cambios en la expresión de este marcador de células de cáncer entre epitelio de mucosa normal y diversos grados de displasia epitelial en QA; Scotti 2018, estudió los biomarcadores de células madres de cáncer, NANOG, factor de transcripción presente durante el desarrollo neoplásico, y NESTIN, una proteína que se considera como factor pronóstico importante. Este autor, evidenció una regulación positiva de estos marcadores, mostrando un aumento de la expresión en lesiones premalignas (QA) y malignas en comparación con el epitelio normal.

Se obtuvieron 4 artículos en donde los autores estudiaron biomarcadores de células epiteliales en Queilitis Actínica.

TABLA Nº12: BIOMARCADORES EN QA.

| Autor | Título | Resumen |
|----------------------------|---|---|
| García et al., 2016 | Loss of cytokeratin 10 indicates malignant transformation in actinic cheilitis | Se evidencia una desregulación de citoqueratinas en QA. |
| Leite et al., 2016 | Immunoexpression of cleaved caspase-3 shows lower apoptotic area indices in lip carcinomas than in intraoral cancer | Se evidencia diferencias de inmunoexpresión de caspasa-3 en QA. |

TABLA N°12: BIOMARCADORES EN QA. Continuación

| Autor | Título | Resumen |
|------------------------------|--|--|
| Custódio et al., 2018 | Expression of cancer stem cell markers CD44, ALDH1 and p75NTR in actinic cheilitis and lip cancer | Marcadores de células madre se encuentran expresados en lesiones potencialmente malignizantes del labio. |
| Scotti et al., 2018 | Expression of stem cell markers Nanog and Nestin in lip squamouscell carcinoma and actinic cheilitis | Los resultados sugieren una regulación de las células madre en QA. |

8.1.1.4 Participación de galectinas en QA.

Las galectinas están involucradas en el desarrollo de la patogénesis y progresión morfológica de la QA. Las galectinas son moléculas pertenecientes al grupo de las lectinas involucradas en varios procesos fisiológicos como son la angiogénesis, apoptosis, diferenciación y metástasis. Los resultados de López 2016, evidencian que de las 15 galectinas presentes en las células epiteliales, específicamente la 9 y la 3 están relacionadas a eventos biomoleculares de la QA. Esta última más estrechamente relacionada con la progresión de la QA, probablemente por su actividad antiapoptótica, potenciada por la exposición crónica a la radiación UV.

Se encontró 1 artículo en relación a las galectinas en las células epiteliales y la Queilitis Actínica.

TABLA N°13: PARTICIPACIÓN DE GALECTINAS EN QA.

| Autor | Título | Resumen |
|---------------------------|---|--|
| Lopes et al., 2016 | Pattern of galectins expression in actinic cheilitis with different risks of malignant transformation | El estudio evidencia la participación de las galectinas en QA. |

8.1.1.5 Sistema de reparación de errores del ADN en QA.

El sistema de reparación de errores de apareamiento (MMR) del ADN se ve afectado en QA. Sarmiento 2016 estudió las proteínas hMH1 y hMH2, las cuales se encuentran presentes y altamente expresadas en mucosa normal, evitando la formación de células mutadas, durante la replicación o recombinación. Este autor observó las variaciones que sufren las proteínas hMLH1 y hMSH2 en las células epiteliales, y evidenció que éstas se ven disminuidas a medida que la lesión de QA se vuelve más severa, por lo que las proteínas anteriormente mencionadas estarían involucradas activamente en el proceso de carcinogénesis. De Sousa Lopes 2016 también estudió las alteraciones en la inmunoexpresión de hMH2, pero en relación con la proteína p53 mutada y evidenció una correlación inversa entre estas proteínas en la QA, ya que la presencia de p53 mutada iba

incrementando a medida que el grado de displasia iba en aumento y la expresión de hMH2 iba decreciendo.

Se obtuvieron 2 artículos relacionados al sistema de reparación del ADN en las células epiteliales en QA.

| TABLA Nº14: SISTEMA DE REPARACIÓN DE ERRORES DEL ADN EN QA. | | |
|--|---|--|
| Autor | Título | Resumen |
| Sarmiento et al., 2016 | Link between immunoexpression of hMLH1 and hMSH2 proteins and clinical-epidemiological aspects of actinic cheilitis | Existen variaciones en las proteínas involucradas en sistema de reparación de ADN, al existir daño por QA. |
| De Sousa Lopes et al., 2016 | Correlation between cell cycle proteins and hMSH2 in actinic cheilitis and lip cancer | La relación de hMH2 es inversamente proporcional a la presencia de p53 mutada. |

8.1.1.6 Comportamiento de la isoforma alfa del Receptor de glucocorticoides (GR α) en QA.

Se observó mayor tinción nuclear de GR α en QA, una isoforma del receptor de glucocorticoides. En mucosa normal, este receptor se encuentra en el citoplasma de forma

inactiva unido a proteínas de shock calórico (HSPs) y a medida que se va desarrollando la QA, éste se disocia de las HPSs y se transloca al núcleo, donde puede regular la transcripción de genes de manera positiva o negativa. La mayor tinción a nivel nuclear de este receptor, observada por de Sena 2018, sugiere un rol activo como supresor de tumores y de inhibición de la expresión de proteínas involucradas en respuestas inflamatorias, angiogénesis, proliferación y migración celular, sin embargo, en muestras de cáncer de labio su presencia disminuye.

Se obtuvo 1 artículo relacionado a GR α en QA.

| TABLA N°15: COMPORTAMIENTO DE LA ISOFORMA ALFA DEL RECEPTOR DE GLUCOCORTICOIDES (GRα) EN QA | | |
|--|--|---|
| Autor | Título | Resumen |
| De Sena et al., 2018 | Immunoexpression of glucocorticoid receptor alpha isoform (GR α) and apoptotic proteins (Bcl-2 and Bax) in actinic cheilitis and lower lip squamous cell carcinoma | Se evidencia participación activa de este receptor en QA. |

8.1.1.7 Expresión de Tiorredoxina (Trx) en QA.

No hay diferencias en la expresión de Tiorredoxina (Trx) entre mucosa normal y QA. El patrón normal de la Trx en mucosa normal es nuclear y citoplasmática y está encargada de la regulación de procesos de oxido-reducción (redox), proceso relacionado a la replicación y reparación del ADN. En la QA el patrón sigue el mismo que en mucosa normal; la luz UV puede inducir la expresión de Trx y puede ser atribuido al rol antioxidante que desempeña esta proteína.

Se obtuvo 1 artículo en relación a la expresión de Tiorredoxina en las células epiteliales y Queratitis Actínica.

TABLA N°16: EXPRESIÓN DE TIORREDOXINA (Trx) EN QA.

| Autor | Título | Resumen |
|----------------------------------|---|---|
| Caldeira et al., 2017 | Thioredoxin and metallothionein: Homeostasis-related proteins in lip carcinogenesis | No existen diferencias en la expresión de Trx entre mucosa normal y QA. |

8.1.1.8 Pérdida genética de genes supresores de tumores en QA.

Existe pérdida genética (alelos) de genes supresores de tumores (P16, PTCH y TcalP53) en QA. La heterocigosidad es la presencia de dos alelos diferentes para un gen y es una forma de variación genética sana. La pérdida de esta condición en los cromosomas origina la aparición de algunos tipos cáncer. Correa 2015, determinó las variaciones de alelos ubicados en los cromosomas 9p, 9q y 17p, lo que contribuye a la pérdida de control en la supresión de tumores, por los genes mencionados, favoreciendo la malignización en la QA.

Se obtuvo 1 artículo relacionado a la pérdida genética en las células epiteliales en Queilitis Actínica.

TABLA N°17: PÉRDIDA GENÉTICA DE GENES SUPRESORES DE TUMORES EN QA.

| Autor | Título | Resumen |
|----------------------------|---|--|
| Correa et al., 2015 | Lip cancer and pre-cancerous lesions harbor TP53 mutations, exhibit allelic loss at 9p, 9q, and 17p, but no BRAFV600E mutations | La pérdida de alelos en genes supresores de tumores en células epiteliales en QA, favorece la malignización. |

8.1.1.9 Comportamiento de antígenos de histocompatibilidad en QA.

En QA, existe una alta expresión de antígenos de histocompatibilidad (HLA-G, HLA-E) e interleuquina 10 (IL-10), denotando una alta capacidad de inmunosupresión, promoviendo su progresión maligna. HLA-G y HLA-E, son dos moléculas del sistema de histocompatibilidad que inhiben la respuesta antitumoral de los Natural Killer y los linfocitos citotóxicos. Por otro lado, la Interleuquina 10, tiene una función antiinflamatoria. En la QA el microambiente presenta una alta presencia de estas moléculas, lo cual, podría de alguna manera evitar que las células inmunitarias antitumorales actúen de manera eficiente, lo que conduce a la proliferación de células anormales, con la consiguiente evasión tumoral local y sistémica (Gonçalves 2016).

Se obtuvo 1 artículo relacionado a los antígenos de histocompatibilidad en células epiteliales y Queratitis Actínica.

| TABLA N°18: COMPORTAMIENTO DE ANTÍGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD EN QA. | | |
|--|--|--|
| Autor | Título | Resumen |
| Gonçalves et al., 2016 | Relevance of HLA-G, HLA-E and IL-10 expression in lip carcinogenesis | En QA existe una alta capacidad de inmunosupresión, lo que favorece su progresión maligna. |

8.1.1.10 Participación de las Metaloproteinasas (MMPs) en la QA.

Las MMP tienen un rol clave en el desarrollo, progresión y comportamiento biológico de la QA y Ca de labio. De acuerdo a Bianco 2015, la expresión epitelial de MMP -1, MMP-2 y MMP-9 se encuentra aumentada en QA, lo que sugiere una participación en la regulación del microentorno, proliferación celular y degradación de la membrana basal.

Se obtuvo 1 artículo relacionado a las Metaloproteinasas expresadas en células epiteliales y Queilitis Actínica.

| TABLA N°19: PARTICIPACIÓN DE LAS METALOPROTEINASAS (MMPs) EN LA QA. | | |
|--|---|---|
| Autor | Título | Resumen |
| Bianco et al., 2015 | Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinase-1,matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9,myofibroblasts and Ki-67 in actinic cheilitis and lip squamouscell carcinoma | Las MMPs afectan el comportamiento biológico de la QA |

8.1.1.11 Receptores endoteliales en células epiteliales en QA.

La presencia de los receptores endoteliales, VEGFR1 y VEGFR2, aparece durante la QA en células epiteliales e inflamatorias. Este evento aparece en etapas tempranas de carcinogénesis de los labios y puede estar involucrado en vías reguladoras autocrinas y paracrinas. Sin embargo, la asociación de la sobreexpresión de estos receptores no se ha demostrado en conjunto con la progresión tumoral.

Se obtuvo 1 artículo relacionado con la QA y la expresión de receptores endoteliales.

| TABLA Nº20: RECEPTORES ENDOTELIALES EN CÉLULAS EPITELIALES EN QA. | | |
|--|--|---|
| Autor | Título | Resumen |
| Ariotti et al., 2015 | VEGFR1 and VEGFR2 in lip carcinogenesis and its association with microvessel density | La expresión de receptores endoteliales están presentes en células epiteliales e inflamatorias en QA. |

8.2 Descripción de la participación de las células del tejido conectivo en la etiopatogenia de la Queilitis Actínica.

Los artículos analizados contemplaron células del tejido conectivo como Célula Dendrítica, Linfocito T, Miofibroblasto y Pericito.

La tabla muestra un resumen de los años y autores que estudiaron las células del epitelio, lo que demuestra en primera instancia que la QA sigue siendo un tema de interés.

| TABLA N°21: RESUMEN DE AUTORES QUE ESTUDIARON LA CÉLULAS DEL TEJIDO CONECTIVO EN QA ENTRE LOS AÑOS 2015 Y 2018. | |
|--|---|
| Célula | Autores |
| Célula dendrítica | Gomes et al., 2016 Costa et al., 2016 |
| Linfocito T | de Sousa Lopes et al., 2019 Rojas et al., 2017 |
| Miofibroblasto | Bianco et al., 2015* |
| Pericito | Wanderley et al., 2017 |

***Artículo utilizado para análisis doble, de Célula Epitelial y Miofibroblasto.**

El análisis de las células del tejido conjuntivo se dividió por cada tipo celular encontrado:

8.2.1 **Célula Dendrítica**

8.2.2 **Linfocito T**

8.2.3 **Miofibroblastos**

8.2.4 **Pericitos**

8.2.1 Células Dendríticas

Las CD se encuentran levemente aumentadas, sin diferencias significativas, en QA en comparación con epitelio normal. Las CD se encuentran normalmente en epitelio y desempeñan un papel importante en el reconocimiento y destrucción de células displásicas. Tanto Gomes, 2016 y Costa, 2016 determinaron un aumento leve de estas células en la QA.

Se obtuvieron 2 artículos relacionados con las Células Dendríticas y la Queratitis Actínica.

| TABLA N°22: CÉLULAS DENDRÍTICAS EN QA. | | |
|---|--|---------------------------------------|
| Autor | Título | Resumen |
| Costa et al., 2016 | Characterization of dendritic cells in lip and oral cavity squamous cell carcinoma | Las CD se encuentran aumentadas en QA |
| Gomes et al., 2016 | CD1a+ and CD83+ Langerhans cells are reduced in lower lip squamous cell carcinoma | Las CD se encuentran aumentadas en QA |

8.2.2 Linfocitos T

La capacidad inmunológica de las células linfocíticas se ve disminuida en la QA. Varía tanto la relación entre las diversas subpoblaciones de linfocitos como la presencia de moléculas reguladoras. La variación en la relación entre los grupos de linfocitos es muy importante para la progresión tumoral y las moléculas PD-L1 y HLAG inhiben la efectividad de la respuesta de linfocitos, promoviendo la transformación maligna.

Rojas 2016, determinó un cambio en la relación entre CD8 y LT reguladores en QA, observando una disminución de CD8 y un aumento de LT regulador (Foxp3), lo cual disminuye su capacidad inmunológica. De Sousa Lopes, por su parte, determinó que PD-L1

y HLAG están aumentados en QA, disminuyendo la efectividad de la respuesta de los Linfocitos CD8 citotóxicos.

Se obtuvieron 2 artículos relacionados con Linfocitos T y Queilitis Actínica.

| TABLA N°23: LINFOCITOS T EN QA. | | |
|--|--|--|
| Autor | Título | Resumen |
| Rojas et al., 2017 | CD8+ and FoxP3+ T-cell infiltration in actinic cheilitis | La densidad de las células CD8+ aumentan en la QA |
| De Sousa Lopes et al, 2019 | Immune response and evasion mechanisms in lip carcinogenesis: an immunohistochemical study | Hay un incremento en el número de linfocitos CD8 en el Ca en comparación con QA. |

8.2.3 Miofibroblastos

Los Miofibroblastos se ven levemente aumentados en el estroma en QA. Los miofibroblastos se ven asociados a inflamación, fibrosis y progresión neoplásica. Bianco, 2015, evidenció una tendencia leve al aumento de los miofibroblastos, sin ser estadísticamente significativa a medida que la mucosa sana se transforma en QA y ésta en lesión maligna.

Se obtuvo 1 artículo relacionado con Miofibroblastos y Queilitis Actínica.

| TABLA N°24: MIOFIBROBLASTOS EN QA. | | |
|---|--|----------------------------------|
| Autor | Título | Resumen |
| Bianco et al., 2015* | Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinase-1, matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9, myofibroblasts and Ki-67 in actinic cheilitis and lip squamous cell carcinoma | Miofibroblastos aumentados en QA |

***Artículo utilizado para análisis doble, de Célula Epitelial y Miofibroblasto.**

8.2.4 Pericitos

Las células con características de Pericitos se encuentran en el estroma asociado con displasia. Wanderley et al., en el 2018, determinó una leve tendencia al aumento de pericitos (SMA positivos) en muestras de QA. Los Pericitos podrían actuar a través de una vía de señalización para estimular las células displásicas e inducir cambios posteriores importantes en el estroma.

Se obtuvo 1 artículo relacionado con Pericitos y Queilitis Actínica

| TABLA N°25: PERICITOS EN QA. | | |
|-------------------------------------|---|---|
| Autor | Título | Resumen |
| Wanderley et al., 2017 | Immunohistochemical expression of pericytes and myofibroblasts in the extracellular matrix of oral actinic cheilitis and squamous cell carcinoma: a comparative study | Los Pericitos podrían estar relacionados con el desarrollo del tumor. |

8.3 Descripción de la interacción de las células del tejido conectivo entre sí en la Queilitis Actínica

De acuerdo a la información obtenida de los artículos científicos, no se logró determinar la interacción que tienen las células del tejido conectivo entre sí. Los artículos describen la función o característica de cada célula en particular en la Queilitis Actínica.

8.4 Descripción de la interacción de las células del tejido conectivo con las células del tejido epitelial

La forma de interacción del tejido conectivo y el tejido epitelial no se pudo determinar. Sin embargo, se pudo ver su interacción con el siguiente artículo:

La vía de señalización de Hedgehog, una importante vía celular que permite interacción epitelio-mesénquima, influye en la transformación neoplásica en el epitelio. La vía de señalización de Hedgehog, inactiva durante la vida de un individuo joven, puede verse activada por proceso preneoplásicos y neoplásicos. González 2016 observó un aumento progresivo en la expresión de todos los componentes proteicos de la vía de Hedgehog en Queratinocitos en QA, lo que sugiere una participación en la transformación a displasia epitelial y posteriormente a Ca del labio.

Se obtuvo 1 artículo relacionado a la interacción que tienen las células del tejido conectivo con las células epiteliales.

**TABLA N°26: INTERACCIÓN DE LAS CÉLULAS DEL TEJIDO CONECTIVO
CON LAS CÉLULAS DEL TEJIDO EPITELIAL.**

| Autor | Título | Resumen |
|------------------------------|--|---|
| González et al., 2016 | Immunohistochemical evaluation of hedgehog signalling ine epithelial/mesenchymal interactions in squamous cell carcinoma transformation: a pilot study | La vía Hedgehog permite la interacción epitelio-mesénquima. |

9. DISCUSIÓN

El objetivo del estudio fue realizar una actualización de la interacción de las células del tejido conectivo de la mucosa labial en la etiopatogenia de la QA, debido a la abundante e interesante información que estaba apareciendo hasta el año 2014. A pesar de que se encontraron variados artículos sobre este tema en las bases de datos, nuestro objetivo principal no se pudo cumplir por la disminución en el número de investigación de las células del tejido conectivo. Sin embargo, sí se encontró información actualizada relevante en cuanto a esta patología

La calidad de los papers incluidos en esta revisión es buena, ya que un 54% corresponde al Q2, seguido por un 33% del Q1, 8.3% corresponde al Q3 y finalmente sólo un 4.1% de los artículos corresponde al Q4. Los valores de índice H y Factor de impacto SJR son concordantes con el Cuartil. Lo que evidencia que los artículos incluidos en esta revisión son de buena calidad, ya que más del 80% de los artículos pertenecen al Q1 y Q2.

Se observa una disminución de los estudios de las células del tejido conectivo en relación a la etiopatogenia en QA, en cuanto a número de publicaciones y tipo de célula estudiada, ya que en años anteriores se estudiaron células correspondientes a Mastocitos, Macrófagos, Fibroblastos. Así se puede observar que entre los años 2008 a 2011, se publicaron 6 artículos sólo de Mastocitos. Entre 2015 y 2018 se publicaron 4 papers en total, comprendiendo Pericitos, Miofibroblastos y Linfocitos, lo que evidencia una baja en estudios a lo que células del tejido conectivo se refiere. Sin embargo, no se pudo determinar

las causas de esta disminución. En ninguno de los papers analizados se determina las causas de esta tendencia, evidenciándose un vacío de conocimiento en este aspecto.

También se observa una redirección en la línea investigativa de la QA, actualmente, orientada a los cambios presentes en la célula epitelial, más que en su interacción con el tejido conectivo. Así vemos un alto número de estudios en células epiteliales (18 artículos), comparados con tan sólo 6 estudios de células del tejido conectivo (2 pertenecientes a Linfocitos, 1 de Miofibroblastos, 1 de Pericitos y 2 de células dendríticas).

Las células epiteliales sufren cambios durante la QA, lo que genera cambios histológicos y clínicos. La mayoría de los estudios analizados guarda relación con la capacidad de transformación maligna, siendo escasos aquellos que analicen sólo los pasos de mucosa normal a QA. Los hallazgos determinados en este estudio son variados, sin embargo, se discutirán aquellos más relevantes.

Existe un aumento de la expresión de antígenos de histocompatibilidad en la célula epitelial, lo que conlleva a la inhibición de la participación de células inmunitarias antitumorales, haciendo que el proceso tumoral, progrese a Carcinoma Escamocelular de Labio. Este aumento de antígenos de histocompatibilidad, HLA-G, coincide con lo observado en el Carcinoma de Células Escamosas de la Cavidad Oral y el Carcinoma Nasofaríngeo, donde una mayor expresión de HLA-G tienden a presentar una menor sobrevida (Gonçalvez, 2014; Cai et al, 2012).

El aumento de las MMP es un tema relevante, debido a que la aparición de estas proteínas determina la desaparición de la membrana basal, lo que implica un mayor compromiso de la QA. Entre los años 2015 y 2018, se realizó una investigación de las MMP 1,2 y 9, las cuales se encontraban altamente expresadas en células epiteliales. El artículo analizado coincide con lo publicado anteriormente, tanto para la expresión por células epiteliales como por macrófagos. Así, se refuerza la idea de una participación por parte de las MMP en la regulación del microentorno, proliferación celular y degradación de la membrana basal epitelial. Recientemente, Fan, en 2016, estudió las MMP 1 y 2 en cáncer de lengua, las cuales se encontraban aumentadas, sugiriendo una relación entre estas MMP y la progresión de cáncer. También la MMP-2 activada se ha relacionado anteriormente a pobres pronósticos de otros tipos de cáncer como cáncer colorectal, mamario, ovario, pulmón, próstata y Melanoma (Uhlén, 2005).

Otro resultado que arrojó la Revisión Narrativa es la falta de relación entre las manifestaciones clínicas con la actividad proliferativa del epitelio o con las características histológicas en QA, es decir, una lesión aparentemente inofensiva puede estar sufriendo ya la transformación maligna. Esto puede ser explicado a través del concepto de cancerización de campo, término introducido en 1953 por Slaughter et al., para explicar los tumores multifocales. En la actualidad, la cancerización de campo, se define como “área adyacente a un tumor con cambios preneoplásicos y mutaciones genéticas, no evidentes clínicamente y que preceden al posterior desarrollo de neoplasias” (Vatve, 2007). La cancerización de campo sostiene que las anomalías moleculares internas y los carcinógenos ambientales externos contribuyen en conjunto a la transformación maligna, por lo que la propagación del tumor en áreas vecinas, se produce de forma independiente en lugar de metastatizar a partir de células cancerosas preexistentes. Uno de los parámetros utilizados para analizar la cancerización de campo es la pérdida de heterocigosidad o pérdida genética (alelos),

estudiada por Correa 2015 y presente en la QA (Ferrari, 2014). Esto favorece la malignización, por las mutaciones encontradas en el gen supresor de tumores.

El análisis en cuanto a la participación de las células del tejido conectivo en la QA, se pudo realizar en base a 6 artículos, que corresponden a Linfocitos T, Miofibroblastos y Pericitos. Estas células, a excepción de los linfocitos, no presentan una gran relevancia en el funcionamiento del tejido conectivo, y en general, no coinciden con aquellas estudiadas en el periodo previo a nuestro análisis, como los Mastocitos, Macrófagos y Fibroblastos. Distinta situación presenta la Célula Dendrítica, que sí ha seguido su estudio a través de los años.

Esto sugiere que el estudio de este grupo de células es cada vez menor, tanto en número como en el tipo de célula estudiada.

Anteriormente se había determinado que el número de Células Dendríticas se encontraba disminuido, situación que se relacionó al aumento de apoptosis inducida por la luz UVB y su apoptosis. Otro estudio de Kölgen en 2002, atribuyó la disminución de estas células más a la migración que a la apoptosis. En 2010, Araújo publicó por primera vez evidencia del aumento por acumulación de estas células en Queilitis Actínica, al actuar como agente inmunoestimulador y protector en defensa contra la displasia epitelial. Esta última postura, se condice con los resultados encontrados en la presente Revisión Narrativa, en donde Gomes y Costa evidenciaron un aumento de las células dendríticas en QA. Esto supone un fortalecimiento de la inmunovigilancia celular. Lo anterior se refuerza con el hecho de que

en modelos animales experimentales, una disminución de CD se relacionó a distintos tipos de cáncer: colorectal, gástrico, pancreático y mamario (Köning, 2014; Scarlett, 2012).

Los Linfocitos T en QA fueron estudiados por 2 autores entre 2015 y 2018, los cuales coincidieron en la disminución de la efectividad de la respuesta inmune, por la baja relación entre LT citotóxico y LT regulador, esto en conjunto supone una disminución en la efectividad de la inmunovigilancia, lo que facilita la conversión maligna de la QA. Esta situación coincide con lo visto en otro tipo de cáncer similar al Ca de labio, como lo es el Carcinoma Cutáneo de Células Escamosas, donde la baja relación de LT citotóxicos y LT reguladores, contribuye a la mayor agresividad de este (Azzimonti 2015).

En el artículo en relación a Pericitos, se evidencia un leve aumento, pudiendo estar relacionado a una modificación del estroma para el desarrollo de un tumor, ya que estas células están relacionadas con fenómenos de neovascularización y angiogénesis y a través de ellos, con el patrón de crecimiento tumoral. Si bien el artículo corresponde a un nivel de calidad Q4, esta célula está empezando a ser estudiada en otros tipos de cáncer en donde su presencia ha sido significativa, como lo afirma Téglási et al., 2019, quien sugirió que los Pericitos son la principal fuente de tejido conectivo en las metástasis cerebrales.

De acuerdo a la información obtenida de los artículos científicos, no se logró determinar la interacción que tienen las células del tejido conectivo entre sí. Los artículos describen la función o característica de cada célula en particular en la QA.

No se encontró suficiente material actualizado en la investigación de la interacción de las células epiteliales con las células del tejido conectivo en la QA., es decir, cómo las células del tejido conectivo que han sido modificadas por la acción de la luz ultravioleta influyen sobre los Queratinocitos y le generan cambios. Sólo se obtuvo un paper que aborda este tema. En general, comparado con la evidencia existente en el período anterior a este estudio, se detecta una insuficiencia en la literatura en este aspecto.

Este estudio determinó que la interacción entre las células del tejido conectivo y las células del tejido epitelial es facilitada por la vía de señalización Hedgehog (Hh), la cual es un importante regulador de procesos fundamentales en el desarrollo embrionario de vertebrados, incluyendo el mantenimiento de células madre, diferenciación celular y proliferación celular. En QA, los Queratinocitos presentaron un aumento progresivo en la expresión de todos los componentes proteicos de la vía Hedgehog, según González et al. 2016. Esto sugiere una influencia en la transformación neoplásica del epitelio, para su posterior transformación a displasia epitelial y posteriormente a Ca del labio.

Esta vía podría encontrarse alterada (mutada o activa) en este tipo de trastorno potencialmente malignizante (QA) y su inhibición puede ser eficaz en el tratamiento y la prevención de cánceres humanos. Todo esto coincide con estudios en Carcinoma de Células Basales, y Meduloblastomas donde se encuentra mutada y en una amplia variedad de tumores incluyendo Pulmón, Estómago, Esófago, Páncreas, Próstata, Mama, Hígado y Cerebro, donde se encuentra activada (Gupta, 2010).

10. CONCLUSIÓN

La interacción de las células del tejido conectivo de la mucosa labial en la etiopatogenia de la Queilitis Actínica no se pudo determinar con la información actual en la literatura.

Sin embargo, se puede señalar que:

- El estudio de la etiopatogenia de la QA sigue siendo tema de interés en la comunidad científica.
- Se demuestra que los factores que pueden generar un cáncer ya están presentes o iniciando los procesos en la Queilitis Actínica.
- El estudio de la etiopatogenia de la QA cambió de dirección en los últimos años, enfocándose más en los cambios epiteliales, que en los cambios que suceden en el tejido conectivo.

11. REFERENCIAS

1. Aguas, S. C., & Lanfranchi Tizeira, H. E. (2004). Lesiones premalignas o cancerizables de la cavidad oral. *Revista de la Facultad de Odontología (UBA)*, 19(47), 24-6.
2. Albuquerque Júnior, R. L., Miguel, M. C., Costa, A. L., & Souza, L. B. (2003). Correlation of c-erbB-2 and S-100 expression with the malignancy grading and anatomical site in oral squamous cell carcinoma. *International Journal of Experimental Pathology*, 84(6), 259-265.
3. Araújo, C. P., Gurgel, C. A. S., Ramos, E. A. G., Freitas, V. S., Júnior, A. D. A. B., Ramalho, L. M. P., & dos Santos, J. N. (2010). Accumulation of CD1a-positive Langerhans cells and mast cells in actinic cheilitis. *Journal of molecular histology*, 41(6), 357-365.
4. Ariotti, C., Wagner, V. P., Salvadori, G., Carrard, V. C., Martins, M. A. T., da Cunha Filho, J. J., Meurer, L., & Martins, M. D. (2015). VEGFR1 and VEGFR2 in lip carcinogenesis and its association with microvessel density. *Tumor Biology*, 36(9), 7285-7292.
5. Arnaud, R. R., Soares, M. S. M., dos Santos, M. G. C., & Lira, C. C. (2014). Density of mast cells in lesions of actinic cheilitis. *Revista Cubana de Estomatología*, 51(4), 378-387.
6. Avery, J. K., & Chiego Jr, D. J. (2007). Principios de histología y embriología con orientación clínica (No. Sirsi) 9788481749892).
7. Ayres, S. (1923). Chronic actinic cheilitis. *Journal of the American Medical Association*, 81(14), 1183-1186.
8. Azzimonti, B., Zavattaro, E., Provasi, M., Vidali, M., Conca, A., Catalano, E., Rimondini, L., Colombo, G. & Valente, G. (2015). Intense Foxp3+ CD25+ regulatory T-cell infiltration is associated with high-grade cutaneous squamous cell

carcinoma and counterbalanced by CD8+/Foxp3+ CD25+ ratio. *British Journal of Dermatology*, 172(1), 64-73.

9. Barba, B. M. (2003). Los indicadores bibliométricos: fundamentos y aplicación al análisis de la ciencia. Trea.
10. Bauer, A., Diepgen, T. L., & Schmitt, J. (2011). Is occupational solar ultraviolet irradiation a relevant risk factor for basal cell carcinoma? A systematic review and meta-analysis of the epidemiological literature. *British Journal of Dermatology*, 165(3), 612-625.
11. Bell, D., Young, J. W., & Banchereau, J. (1999). Dendritic cells. In *Advances in immunology* (Vol. 72, pp. 255-324). Academic Press.
12. Bianco, B. C., Scotti, F. M., Vieira, D. S., Biz, M. T., Castro, R. G., & Modolo, F. (2015). Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinase-1, matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9, myofibroblasts and Ki-67 in actinic cheilitis and lip squamous cell carcinoma. *International journal of experimental pathology*, 96(5), 311-318.
13. Blair, R. J., Meng, H., Marchese, M. J., Ren, S., Schwartz, L. B., Tonnesen, M. G., & Gruber, B. L. (1997). Human mast cells stimulate vascular tube formation. Tryptase is a novel, potent angiogenic factor. *The Journal of clinical investigation*, 99(11), 2691-2700.
14. Cai, M. B., Han, H. Q., Bei, J. X., Liu, C. C., Lei, J. J., Cui, Q., Feng, Q.S., Wang, H.Y., Zhang, J.X., Liang, Yi., Kang, T.B., Shao, J.Y., Zeng, Y.X., & Chen, L. Z. (2012). Expression of human leukocyte antigen G is associated with prognosis in nasopharyngeal carcinoma. *International journal of biological sciences*, 8(6), 891.
15. Caldeira, P. C., Silva, L. S., Batista, A. C., & Aguiar, M. C. F. (2017). Thioredoxin and metallothionein: Homeostasis-related proteins in lip carcinogenesis. *Archives of oral biology*, 77, 75-81.

16. Chou, A., Dekker, N., & Jordan, R. C. (2009). Identification of novel fibroblast growth factor receptor 3 gene mutations in actinic cheilitis and squamous cell carcinoma of the lip. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 107(4), 535-541.
17. Chrun, E. S., Modolo, F., Vieira, D. S. C., Borges-Júnior, Á. L. S., Castro, R. G., & Daniel, F. I. (2017). Immunoexpression of HDAC 1, HDAC 2, and HAT 1 in actinic cheilitis and lip squamous cell carcinoma. *Oral diseases*, 23(4), 505-510.
18. Correa, G. T. B., Bernardes, V. F., de Sousa, S. F., Diniz, M. G., Salles, J. M. P., Souza, R. P., Batista, A.M., Gomez, R. S., & Gomes, C. C. (2015). Lip cancer and pre-cancerous lesions harbor TP53 mutations, exhibit allelic loss at 9p, 9q, and 17p, but no BRAFV600E mutations. *Tumor Biology*, 36(11), 9059-9066.
19. Costa, N. L., Gonçalves, A. S., Martins, A. F. L., Arantes, D. A. C., Silva, T. A., & Batista, A. C. (2016). Characterization of dendritic cells in lip and oral cavity squamous cell carcinoma. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 45(6), 418-424..
20. Costa, N. L., Oton-Leite, A. F., Cheim-Júnior, A. P., Alencar, R. D. C. G., Bittar, G. O. J., Silva, T. A., & Batista, A. C. (2009). Density and migration of mast cells in lip squamous cell carcinoma and actinic cheilitis. *Histology and histopathology*, 24(4), 457.
21. Cui, D. (2011). *Histología con correlaciones funcionales y clínicas*. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.
22. Custódio, M., Pelissari, C., Santana, T., & Trierweiler, M. (2018). Expression of cancer stem cell markers CD44, ALDH1 and p75NTR in actinic cheilitis and lip cancer. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 275(7), 1877-1883.
23. da Costa, R. M. G., Matos, E., Rema, A., Lopes, C., Pires, M. A., & Gärtner, F. (2007). CD117 immunoexpression in canine mast cell tumours: correlations with pathological variables and proliferation markers. *BMC veterinary research*, 3(1), 19.

24. Daniel, F. I., Alves, S. R., Vieira, D. S., Biz, M. T., Daniel, I. W., & Modolo, F. (2016). Immunohistochemical expression of DNA methyltransferases 1, 3a, and 3b in actinic cheilitis and lip squamous cell carcinomas. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 45(10), 774-779.
25. de Freitas Filho, S. A. J., Servato, J. P. S., de Sá, R. T., Siqueira, C. S., de Faria, P. R., Loyola, A. M., & Cardoso, S. V. (2018). Evaluation of specific modified histones in lip carcinogenesis. *Pathology-Research and Practice*, 214(6), 876-880.
26. De la Teja-Ángeles, E., Durán-Gutiérrez, A., Espinosa-Victoria, L., & Ramírez-Mayans, J. A. (2008). Manifestaciones estomatológicas de los trastornos sistémicos más frecuentes en el Instituto Nacional de Pediatría. Revisión de la literatura y estadísticas del instituto. *Acta Pediátrica de México*, 29(4), 189-199.
27. de Santana Sarmiento, D. J., da Costa Miguel, M. C., Queiroz, L. M. G., Godoy, G. P., & da Silveira, É. J. D. (2014). Actinic cheilitis: clinicopathologic profile and association with degree of dysplasia. *International journal of dermatology*, 53(4), 466-472.
28. De Sena, L. S. B., da Silveira, É. J. D., Batista, A. C., Mendonça, E. F., Alves, P. M., & Nonaka, C. F. W. (2018). Immunoexpression of glucocorticoid receptor alpha (GR α) isoform and apoptotic proteins (Bcl-2 and Bax) in actinic cheilitis and lower lip squamous cell carcinoma. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 47(8), 788-795.
29. de Sousa Lopes, M. L. D., de Oliveira, D. H. I. P., de Santana Sarmiento, D. J., Queiroz, L. M. G., da Costa Miguel, M. C., & da Silveira, E. J. D. (2016). Correlation between cell cycle proteins and hMSH2 in actinic cheilitis and lip cancer. *Archives of dermatological research*, 308(3), 165-171.
30. De Sousa Lopes, M. L. D., Gonzaga, A. K. G., Mosconi, C., Palomino, G. M., Mendonça, E. F., Batista, A. C., & da Silveira, É. J. D. (2019). Immune response and

evasion mechanisms in lip carcinogenesis: An immunohistochemical study. *Archives of oral biology*, 98, 99-107.

31. El-Hakim, M., & Chauvin, P. (2004). Orofacial granulomatosis presenting as persistent lip swelling: review of 6 new cases. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 62(9), 1114-1117.
32. Endoh, I., Di Girolamo, N., Hampartzoumian, T., Cameron, B., Geczy, C. L., & Tedla, N. (2007). Ultraviolet B irradiation selectively increases the production of interleukin-8 in human cord blood-derived mast cells. *Clinical & Experimental Immunology*, 148(1), 161-167.
33. Espinoza, I., Rojas, R., Aranda, W., & Gamonal, J. (2003). Prevalence of oral mucosal lesions in elderly people in Santiago, Chile. *Journal of oral pathology & medicine*, 32(10), 571-575.
34. Fajardo, I., & Pejler, G. (2003). Human mast cell β -tryptase is a gelatinase. *The Journal of Immunology*, 171(3), 1493-1499.
35. Fang, K. C., Raymond, W. W., Blount, J. L., & Caughey, G. H. (1997). Dog mast cell α -chymase activates progelatinase B by cleaving the Phe88-Gln89 and Phe91-Glu92 bonds of the catalytic domain. *Journal of Biological Chemistry*, 272(41), 25628-25635.
36. Fernández-Blanco, G., Guzmán-Fawcett, A., & Vera, I. (2015). Lesiones pigmentadas de la mucosa oral. Parte I. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*, 13(2), 139-148.
37. Ferrari, M., & Abeldaño, A. (2014). Queratosis actínicas como modelo de cancerización de campo. *Dermatología Argentina*, 19(5), 326-330.
38. García López, E., Blanco Ruiz, A. O., Rodríguez García, L. O., Reyes Fundora, D., & Sotres Vázquez, J. (2004). Queilitis: Revisión bibliográfica. *Revista Cubana de Estomatología*, 41(2), 0-0.

39. Garcia, N. G., Oliveira, D. T., Lauris, J. R. P., Domingues, M. A. C., Minicucci, E. M., & Soares, C. T. (2016). Loss of cytokeratin 10 indicates malignant transformation in actinic cheilitis. *Clinical oral investigations*, 20(4), 745-752.
40. Garzón Rivas, V. A. (2018). *Queilitis glandular: reporte de casos clínicos* (Bachelor's thesis, Quito).
41. Genneser, F., (2000). *Histología*. 3ª edición. Editorial Médica Panamericana.
42. Gharbi, A., & Hafsi, W. (2018). Cheilitis. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
43. Gomes, A. P. N., Johann, J. E., Lovato, G. G., & Ferreira, A. M. (2008). Comparative analysis of the mast cell density in normal oral mucosa, actinic cheilitis and lip squamous cell carcinoma. *Brazilian dental journal*, 19(3), 186-189.
44. Gomes, J. O., de Vasconcelos Carvalho, M., Fonseca, F. P., Gondak, R. O., Lopes, M. A., & Vargas, P. A. (2016). CD 1a+ and CD 83+ Langerhans cells are reduced in lower lip squamous cell carcinoma. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 45(6), 433-439.
45. Gómez, M & Campos, A. (2009). *Histología y embriología bucodental. Cavidad bucal y Glándulas salivales*. España: Panamericana
46. Gonçalves, A. S., Oliveira, J. P., Oliveira, C. F. P., Silva, T. A., Mendonça, E. F., Wastowski, I. J., & Batista, A. C. (2016). Relevance of HLA-G, HLA-E and IL-10 expression in lip carcinogenesis. *Human immunology*, 77(9), 785-790.
47. Gonçalves, A. S., Wastowski, I. J., Capeletti, L. R., Sacono, N. T., Cortez, A. P., Valadares, M. C., Silva, T.A., & Batista, A. C. (2014). The clinicopathologic significance of the expression of HLA-G in oral squamous cell carcinoma. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 117(3), 361-368.
48. Gonzalez, A. C., Ferreira, M., Ariel, T., Reis, S. R., Andrade, Z., & Peixoto Medrado, A. (2016). Immunohistochemical evaluation of hedgehog signalling in

epithelial/mesenchymal interactions in squamous cell carcinoma transformation: a pilot study. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 45(3), 173-179.

49. Gordón-Núñez, M. A., Júnior, S., Lucena, H. F. D., Galvão, H. C., De Souza, L. B., & Pereira Pinto, L. (2008). Análisis clínico e histomorfológico de la mucosa oral normal, hiperplasia fibroepitelial inflamatoria oral y displasia epitelial oral. *International Journal of Morphology*, 26(2), 345-352.
50. Gupta, A., & Singh, H. (2014). Granulomatous cheilitis: Successful treatment of two recalcitrant cases with combination drug therapy. *Case reports in dermatological medicine*, 2014.
51. Gupta, S., Takebe, N., & LoRusso, P. (2010). Targeting the Hedgehog pathway in cancer. *Therapeutic advances in medical oncology*, 2(4), 237-250.
52. Haddad, Jr, V., Lupi, O., Lonza, J. P., & Tying, S. K. (2009). Tropical dermatology: marine and aquatic dermatology. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 61(5), 733-750.
53. Hernández Osorio, C., Fuentes Palma, B., & Cartes-Velásquez, R. (2016). Queilitis actínica: aspectos histológicos, clínicos y epidemiológicos. *Revista Cubana de Estomatología*, 53(2), 45-55.
54. Huber, M. A., & Terezhalmay, G. T. (2006). The patient with actinic cheilosis. *General dentistry*, 54(4), 274-82.
55. Kaarsen, L. L., Poulsen, T. D., de Olivarius, F. F., & Wulf, H. C. (1995). Mast cells and elastosis in ultraviolet-irradiated hairless mice. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*, 11(1), 1-5.
56. Kölgen, W., Both, H., van Weelden, H., Guikers, K. L., Bruijnzeel-Koomen, C. A., Knol, E. F., ... & de Gruijl, F. R. (2002). Epidermal langerhans cell depletion after artificial ultraviolet B irradiation of human skin in vivo: apoptosis versus migration. *Journal of Investigative Dermatology*, 118(5), 812-817.

57. König, S., Nitzki, F., Uhmann, A., Dittmann, K., Theiss-Suennemann, J., Herrmann, M., Reichardt, H.M., Schwendener, R., Pukrop, T., Schulz-Schaeffe, W., & Hahn, H. (2014). Depletion of cutaneous macrophages and dendritic cells promotes growth of basal cell carcinoma in mice. *PloS one*, 9(4), e93555.
58. Kripke, M. L. (2013). Reflections on the field of photoimmunology. *Journal of Investigative Dermatology*, 133(1), 27-30.
59. Langlais, R. P., Miller, C. S., & Nield-Gehrig, J. S. (2011). Atlas a color de enfermedades bucales. Editorial El Manual Moderno.
60. Leite, A. F. S. D. A., Bernardo, V. G., Buexm, L. A., Fonseca, E. C. D., Silva, L. E. D., Barroso, D. R. C., & Lourenço, S. D. Q. C. (2016). Immunoexpression of cleaved caspase-3 shows lower apoptotic area indices in lip carcinomas than in intraoral cancer. *Journal of Applied Oral Science*, 24(4), 359-365.
61. Lopes, M. L. D. D. S., Nonaka, C. F. W., Queiroz, L. M. G., de Souza, L. B., Miguel, M. C. D. C., & da Silveira, É. J. D. (2016). Pattern of galectins expression in actinic cheilitis with different risks of malignant transformation. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 45(8), 621-626.
62. Markopoulos, A., Albanidou-Farmaki, E., & Kayavis, I. (2004). Actinic cheilitis: clinical and pathologic characteristics in 65 cases. *Oral diseases*, 10(4), 212-216.
63. Martínez, A., Brethauer, U., Rojas, I. G., Spencer, M., Mucientes, F., Borlando, J., & Rudolph, M. I. (2005). Expression of apoptotic and cell proliferation regulatory proteins in actinic cheilitis. *Journal of oral pathology & medicine*, 34(5), 257-262.
64. Martins, S., Zoehler, B., Busin, C. S., Paranhos, L. R., & Linden, M. S. (2018). Evaluation of Cellular Proliferative Activity in Patients with Actinic Cheilitis through Silver-stained Nucleolar Organizer Region Method. *The journal of contemporary dental practice*, 19(4), 384-388.

65. Mello, F. W., Miguel, A. F. P., Dutra, K. L., Porporatti, A. L., Warnakulasuriya, S., Guerra, E. N. S., & Rivero, E. R. C. (2018). Prevalence of oral potentially malignant disorders: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral Pathology & Medicine*.
66. Menta Simonsen Nico, M., Rivitti, E. A., & Lourenço, S. V. (2007). Actinic cheilitis: histologic study of the entire vermilion and comparison with previous biopsy. *Journal of cutaneous pathology*, 34(4), 309-314.
67. Nagata, G., Santana, T., Queiroz, A., Caraméz, R. H., & Trierveiler, M. (2018). Evaluation of epithelial dysplasia adjacent to lip squamous cell carcinoma indicates that the degree of dysplasia is not associated with the occurrence of invasive carcinoma in this site. *Journal of cutaneous pathology*, 45(9), 647-651.
68. Neto Pimentel, D. R., Michalany, N., Alchorne, M., Abreu, M., Borra, R. C., & Weckx, L. (2006). Actinic cheilitis: histopathology and p53. *Journal of cutaneous pathology*, 33(8), 539-544.
69. Neville B, Damm D, Allen C, Bouquot J & Dolan John. (2009) *Oral and Maxillofacial Pathology*. St. Louis, Estados Unidos: Editorial Saunders-Elsevier.
70. Nicolò, C., Tomassini, B., Rippo, M. R., & Testi, R. (2001). UVB-induced apoptosis of human dendritic cells: contribution by caspase-dependent and caspase-independent pathways. *Blood*, 97(6), 1803-1808.
71. Ochsenius, G., Ormeño, A., Godoy, L., & Rojas, R. (2003). A retrospective study of 232 cases of lip cancer and pre cancer in Chilean patients. Clinical-histological correlation. *Revista médica de Chile*, 131(1), 60-66.
72. Orozco, P., Vásquez, S., Venegas, B., & Rivera, C. (2013). Prevalencia de queilitis actínica en trabajadores expuestos a radiación ultravioleta en Talca, Chile. *Revista clínica de periodoncia, implantología y rehabilitación oral*, 6(3), 127-129.

73. Philip, J. Eversole, L y Wysocki, G. (2005). Patología oral y maxilofacial. Trastornos mediados por procesos inmunitarios, (pp 280-284). España: Elsevier
74. Pouloupoulos, A. K., Andreadis, D., & Markopoulos, A. K. (2013). Expression of matrix metalloproteinases 9 and 12 in actinic cheilitis. *World journal of experimental medicine*, 3(3), 43.
75. Ríos, P., Maldonado, C., Norambuena, P., & Donoso, M. (2017). Prevalencia de Queilitis Actínica en Pescadores Artesanales, Valdivia, Chile. *International journal of odontostomatology*, 11(2), 192-197.
76. Rodríguez-Blanco, I., Flórez, Á., Paredes-Suárez, C., Rodríguez-Lojo, R., González-Vilas, D., Ramírez-Santos, A., Paradelo, S., Conde, I.S., & Pereiro-Ferreirós, M. (2018). Actinic Cheilitis Prevalence and Risk Factors: A Cross-sectional, Multicentre Study in a Population Aged 45 Years and Over in North-west Spain. *Acta dermato-venereologica*, 98(9-10), 970-974.
77. Rojas, I. G., Boza, Y. V., Spencer, M. L., Flores, M., & Martínez, A. (2012). Increased fibroblast density in actinic cheilitis: association with tryptase-positive mast cells, actinic elastosis and epithelial p53 and COX-2 expression. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 41(1), 27-33.
78. Rojas, I. G., Martínez, A., Brethauer, U., Grez, P., Yefi, R., Luza, S., & Marchesani, F. J. (2009). Actinic cheilitis: epithelial expression of COX-2 and its association with mast cell tryptase and PAR-2. *Oral oncology*, 45(3), 284-290.
79. Rojas, I. G., Martinez, A., Pineda, A., Spencer, M. L., Jiménez, M., & Rudolph, M. I. (2004). Increased mast cell density and protease content in actinic cheilitis. *Journal of oral pathology & medicine*, 33(9), 567-573.
80. Rojas, I. G., Spencer, M. L., Martinez, A., Maurelia, M. A., & Rudolph, M. I. (2005). Characterization of mast cell subpopulations in lip cancer. *Journal of oral pathology & medicine*, 34(5), 268-273.

81. Rojas, I. G., Spencer, M. L., Zapata, P. A., Martínez, A., Alarcón, R., Marchesani, F. J., & Tezal, M. (2017). CD 8+ and FoxP3+ T-cell infiltration in actinic cheilitis. *International journal of dermatology*, 56(1), 54-62.
82. Saarialho-Kere, U., Kerkelä, E., Jeskanen, L., Ranki, A., Vaalamo, M., Hasan, T., Pierce, R., Starcher, B., Raudasoja, R & Oikarinen, A. (1999). Accumulation of matrilysin (MMP-7) and macrophage metalloelastase (MMP-12) in actinic damage. *Journal of investigative dermatology*, 113(4), 664-672.
83. Saarinen, J., Kalkkinen, N., Welgus, H. G., & Kovanen, P. T. (1994). Activation of human interstitial procollagenase through direct cleavage of the Leu83-Thr84 bond by mast cell chymase. *Journal of Biological Chemistry*, 269(27), 18134-18140.
84. Sallusto, F., Lenig, D., Förster, R., Lipp, M., & Lanzavecchia, A. (1999). Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions. *Nature*, 401(6754), 708.
85. Samimi, M. (2016). Cheilitis: Diagnosis and treatment. *Presse medicale (Paris, France: 1983)*, 45(2), 240-250.
86. Sarmiento, D. J. D. S., Godoy, G. P., Miguel, M. C. D. C., & Silveira, É. J. D. D. (2016). Link between immunoexpression of hMLH1 and hMSH2 proteins and clinical-epidemiological aspects of actinic cheilitis. *Anais brasileiros de dermatologia*, 91(4), 463-467.
87. Sastre, J. P., Martos, I.B., & González, R.G., (2008). Patología de la mucosa oral. *FMC Curso 2008;15 (Extraordin 1):58-66*.
88. Scarlett, U. K., Rutkowski, M. R., Rauwerdink, A. M., Fields, J., Escovar-Fadul, X., Baird, J., Cubillos-Ruiz J.R., Jacobs A.C., Gonzalez J.L., Weaver J., Fiering S., Conejo-García J.R. (2012). Ovarian cancer progression is controlled by phenotypic changes in dendritic cells. *Journal of Experimental Medicine*, 209(3), 495-506.

89. Schwarz, T. (2008). 25 years of UV-induced immunosuppression mediated by T cells—from disregarded T suppressor cells to highly respected regulatory T cells. *Photochemistry and photobiology*, *84*(1), 10-18.
90. Scotti, F. M., Mitt, V. C., Vieira, D. S., Biz, M. T., Castro, R. G., & Modolo, F. (2018). Expression of stem cell markers Nanog and Nestin in lip squamous cell carcinoma and actinic cheilitis. *Oral diseases*, *24*(7), 1209-1216.
91. Sgarbi, F. C., Bertini, F., de M Tera, T., & Cavalcante, A. S. R. (2010). Morphology of collagen fibers and elastic system fibers in actinic cheilitis. *Indian Journal of Dental Research*, *21*(4), 518.
92. Sica, A., & Bronte, V. (2007). Altered macrophage differentiation and immune dysfunction in tumor development. *The Journal of clinical investigation*, *117*(5), 1155-1166.
93. Silapunt, S., Peterson, S. R., Goldberg, L. H., Friedman, P. M., & Alam, M. (2004). Basal cell carcinoma on the vermilion lip: a study of 18 cases. *JOURNAL-AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY*, *50*, 384-387.
94. Souza, L. R., Fonseca-Silva, T., Santos, C. C., Oliveira, M. V., Corrêa-Oliveira, R., Guimarães, A. L., & De Paula, A. M. (2010). Association of mast cell, eosinophil leucocyte and microvessel densities in actinic cheilitis and lip squamous cell carcinoma. *Histopathology*, *57*(6), 796-805.
95. Takahara, M., Chen, S., Kido, M., Takeuchi, S., Uchi, H., Tu, Y., Moroi, Y., & Furue, M. (2009). Stromal CD10 expression, as well as increased dermal macrophages and decreased Langerhans cells, are associated with malignant transformation of keratinocytes. *Journal of cutaneous pathology*, *36*(6), 668-674.
96. Takashima, A. (1995). UVB-dependent modulation of epidermal cytokine network: roles in UVB-induced depletion of Langerhans cells and dendritic epidermal T cells. *The Journal of dermatology*, *22*(11), 876-887.

97. Téglási, V., Csúry, D. T., Dezső, K., Bugyik, E., Szabó, V., Szállási, Z., Paku, S., & Reiniger, L. (2019). Origin and Distribution of Connective Tissue and Pericytes Impacting Vascularization in Brain Metastases With Different Growth Patterns. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*.
98. Uhlén, M., Björling, E., Agaton, C., Szigyarto, C. A. K., Amini, B., Andersen, E., et al. & Berglund, L. (2005). A human protein atlas for normal and cancer tissues based on antibody proteomics. *Molecular & cellular proteomics*, 4(12), 1920-1932.
99. Upadhyay, J., Upadhyay, R. B., Agrawal, P., Jaitley, S., & Shekhar, R. (2013). Langerhans cells and their role in oral mucosal diseases. *North American journal of medical sciences*, 5(9), 505.
100. Varani, J., Spearman, D., Perone, P., Fligel, S. E., Datta, S. C., Wang, Z. Q., Shao, Y., Kang, S., Fisher, G., & Voorhees, J. J. (2001). Inhibition of type I procollagen synthesis by damaged collagen in photoaged skin and by collagenase-degraded collagen in vitro. *The American journal of pathology*, 158(3), 931-942.
101. Vatve, M., Ortonne, J. P., Birch-Machin, M. A., & Gupta, G. (2007). Management of field change in actinic keratosis. *British Journal of Dermatology*, 157, 21-24.
102. Von Bubnoff, D., & Bieber, T. (2012). The indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) pathway controls allergy. *Allergy*, 67(6), 718-725.
103. Wanderley, F. G., Nunes, C. S., Ferreira, M. S., Gonzalez, A. C., Reis, S. R. A., & Medrado, A. R. A. P. (2017). Immunohistochemical expression of pericytes and myofibroblasts in the extracellular matrix of oral actinic cheilitis and squamous cell carcinoma: a comparative study. *Revista Odonto Ciência*, 32(1), 28-34.
104. Warnakulasuriya, S., Johnson, N. W., & Van der Waal, I. (2007). Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *Journal of oral pathology & medicine*, 36(10), 575-580.

105. Welle, M. (1997). Development, significance, and heterogeneity of mast cells with particular regard to the mast cell-specific proteases chymase and tryptase. *Journal of leukocyte biology*, 61(3), 233-245.
106. Welsch, U., Sobotta, J, (2008). *Histología*. Madrid, España. Editorial Panamericana. 338, 352
107. Wood, N. H., Khammissa, R., Meyerov, R., Lemmer, J., & Feller, L. (2011). Actinic cheilitis: a case report and a review of the literature. *European journal of dentistry*, 5(1), 101.