

Universidad Fernando Pessoa Canarias



**Malignización de la queilitis actínica:
Revisión Sistemática y Metaanálisis**

Maria Forcano Queralt
Dra. Juliana Cassol Spanemberg
Odontología
2021/2022



Maria Forcano Queralt

Malignización de la queilitis actínica: Revisión sistemática y metaanálisis

Firma:

Trabajo presentado a la Universidad Fernando Pessoa Canarias y que forma parte de los requisitos para la obtención del Grado en Odontología.

Agradecimientos

Tras siete años de estudios intensos y preparación previa, en primer lugar, he de agradecer el inmenso apoyo de mis padres Eulalia Queralt y Antonio Maria Forcano, sin los cuales esto no sería posible a día de hoy. Me han brindado su gran apoyo en este camino para la realización de mi formación primero como música (2012-2020), luego como enfermera (2016-2020) y ahora en mi gran pasión por la Odontología (2018-2022). A mis hermanos y psicólogas, por su apoyo emocional y ayudas para poder seguir superando mis traumas y miedos. A mi sobrino, porque aunque es muy pequeño y no he podido estar mucho con él, espero que pueda entender algún día las mil y una veces que me hubiese gustado jugar con él pero por la universidad no ha podido ser. A mis abuelos con los cuales me hubiese gustado estar incluso en sus momentos más críticos recientes. A mis amigos y amigas de todo el mundo, que me han entendido cuando no podía salir de casa para verles por tener que estudiar, preparar trabajos o exposiciones. Y a mi compañero y cirujano de quirófano Jaime Ospina por haberme aportado también muchos valores humanos y conocimientos en quirófano para mi profesión.

Por otra parte, también se ha de agradecer a todos los docentes de Enfermería, entre ellos Natalia Hernández y Melba Estupiñan, porque me han dado buenas bases de urgencias para poder asistir a los pacientes en sus momentos críticos y darles los cuidados necesarios. Y fundamentalmente a Yazmina Afonso, porque gracias a tu clase de características morfológicas del recién nacido, donde hiciste mención de lesiones orales en infantes en noviembre de 2017, me di cuenta que mi pasión no era la Medicina sino esta carrera.

A la Dra. Ana Fazeres, al Dr. Dionisio Lorenzo, la Dra. Marta Sangil y el Dr. Ayoze González, por transmitirme las ciencias básicas de la salud de la mejor forma posible y hacer que las viese desde un enfoque inimaginable. Al Dr. Dionisio Cortés por hacerme ver que entre mis pasiones de esta carrera se encuentra la Medicina Oral, y la cual vi mi interés por la lesión estudiada en la presente TFG. A Pachi Valerón por su recordatorio y remarcación de la importancia de esta asignatura. A la Dra. Rocio Velázquez por transmitirme grandes

MALIGNIZACIÓN DE LA QUEILITIS ACTÍNICA

conocimientos sobre la Cirugía Bucal y también explicarme cómo eran las técnicas quirúrgicas según las lesiones a las que nos enfrentábamos. También a todos ellos por su amor y transmisión de conocimientos de una forma única en el campo de la Odontología. Y al resto de profesores del grado que también han estado ahí y que han aportado su granito de arena a mi formación para ser quien soy hoy en día.

En último lugar, pero no menos importante, agradecer a mi gran tutora, Juliana Cassol, que recién llegada de Barcelona, y por cosas de la vida la he podido tener como tutora; Por su inmenso apoyo, dedicación, correcciones y directrices. Sin ella estoy segura que esto no hubiese sido posible. También a la tercera revisora y estadística Dra. Mariela Peralta, que desde Brasil nos ha supervisado algunos apartados y resuelto discrepancias sobre el estudio desde la distancia. Mil gracias. A mi hermana Ester Forcano Queralt y padre Dr. Antonio Maria Forcano Lloveras como revisores de lectura del trabajo. Y a mi amigo Frank Tiersch que desde Alemania ha tenido la dedicación de ser el revisor de mi resumen de alemán. A todos vosotros gracias de corazón por todo lo aportado no solo para la realización en mi trabajo de final de carrera y profesional, sino en mi camino como persona.

ÍNDICE

Abreviaturas.....	09
1. Resúmenes.....	11
1.1 Resumen.....	11
1.2 Abstract.....	12
1.3 Zusammenfassung.....	13
1.4 Resüm.....	14
2. INTRODUCCIÓN.....	15
3. FASE CONCEPTUAL.....	17
3.1 Marco teórico.....	17
3.2 Justificación y formulación del problema.....	27
3.3 Objetivos	28
4. FASE METODOLÓGICA.....	29
4.1 Registro y protocolo de búsqueda.....	29
4.2 Estrategia de búsqueda y fuente de información.....	29
4.3 Criterios de elección de estudios.....	30
4.4 Proceso de recogida de datos.....	31
4.5 Evaluación del riesgo de sesgos.....	31
4.6 Análisis y síntesis de datos.....	31
5. RESULTADOS.....	33

MALIGNIZACIÓN DE LA QUEILITIS ACTÍNICA

5.1 Estudios seleccionados.....	33
5.2 Descripción de las características de los estudios.....	35
5.3 Principales resultados de los artículos analizados.....	36
5.4 Riesgo de sesgos de los estudios incluidos.....	38
5.4 Análisis estadístico.....	39
6. DISCUSIÓN.....	40
7. CONCLUSIONES.....	46
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	47

ÍNDICE DE IMÁGENES

Imagen 1: Acción de los rayos UVA y UVB en la piel. Imagen Propia. Adaptada a partir: Silbernagl & Despopulos, 2007.....	19
---	----

Imagen 2: Paciente de la clínica dental de la UFPC con diagnóstico clínico de QA. Clínicamente se observa pérdida del límite cutáneo-mucoso labial y manchas blancas mezcladas con áreas eritematosas. Fuente propia, 2021.....	22
--	----

Imagen 3: Paciente de la clínica dental de la UFPC con diagnóstico clínico de QA. Paciente presenta clínicamente sequedad labial, áreas atróficas y manchas blanquecinas. Se observa también telangiectasias y pérdida de definición del borde del bermellón del labio y piel. Fuente propia, 2022.....	22
--	----

Imagen 4: Paciente de la clínica dental de la UFPC con diagnóstico clínico de QA. Se puede observar telangiectasias y presencia de placa leucoplásica en bermellón labial inferior, aspecto moteado y pérdida de definición del límite labial y piel. Fuente propia, 2022.....	23
---	----

Imagen 5: Paciente externo a la UFPC. Presenta pérdida del límite de la piel y el bermellón del labio inferior. Se observa una placa leucoplásia en el área izquierda. Fuente: propia, 2021.....	23
---	----

Imagen 6: Paciente de la clínica dental de la UFPC con diagnóstico clínico de QA. Clínicamente se observan labios con sequedad y poco hidratados. Áreas atróficas, descamativas y una pequeña fisura en bermellón labial inferior y pliegues en el bermellón	
---	--

MALIGNIZACIÓN DE LA QUEILITIS ACTÍNICA

superior. Paciente refería ardor y discomfort debido a la sequedad labial. Fuente propia, 2022.....24

Imagen 7: Costras con úlceras en el labio inferior en un paciente con el diagnóstico clínico de queilitis actínica. Neville et al., 2016.....25

Imagen 8: Paciente con diagnóstico previo de QA que desarrolla sobre la lesión una úlcera crónica. Diagnóstico de carcinoma de células escamosas en fase inicial tras biopsia. Neville et al., 2016.....25

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Diagrama de flujo adaptado para las revisiones sistemáticas - PRISMA 2020.....34

Figura 2: Malignización de la queilitis actínica.....40

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Fototipos cutáneos. Tomado de Marín & del Pozo, 2005.....20

Tabla 2: Resumen de los 12 estudios incluidos tras una lectura completa.....36

Tabla 3: Artículos revisados: País, muestra , género, edad media, fototipo de piel (escala de Fitzpatrick), hábitos tóxicos, follow-up y número de casos de malignización.....37

ANEXOS

Anexo 1: Tabla 1: Lista de verificación.....57

Anexo 2: Tabla 1. Cronograma de elaboración TFG.....63

Anexo 3: Tabla 5. Datos de los artículos seleccionado.....64

Anexo 4: The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews: Checklist for Prevalence Studies.....	67
Anexo 5: Resultados del checklist of JBI for Prevalence Studies.....	72

ABREVIATURAS

ALA: 5- Aminolevulinic acid.

BDTD Brasil: Biblioteca digital brasileira.

BSV: Biblioteca digital de salud Española.

CA: Carcinoma.

COCE: Carcinoma oral de células escamosas.

CO2: Dióxido de carbono.

DeCs: Descriptores en Ciencias de la Salud.

Er:Yag: Erbium: yttrium-aluminium garnet ablative fractional laser.

FPS: Factor de protección solar.

FGFR3: Fibroblast growth factor receptor 3.

IBECS: índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud.

JB: Joanna Briggs Institute for critical appraisals.

JCS: Juliana Cassol Spanemberg.

MAL: Methylaminolaevulinate.

MDM2 protein: protein encoded by the mouse double minute 2.

MeSH: Medical Subject Headings.

MFQ: Maria Forcano Queralt.

MPM: Mariela Peralta Mamani.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OSCC: Oral squamous cell carcinoma.

PDT: Photodynamic daylight therapy.

PICO: Patient, Intervention, Comparison, Outcome.

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses.

PUBMED: United States National Library of Medicine.

QA: Queilitis actínica.

SCIELO: Scientific Electronic Library Online.

UFPC: Universidad Fernando Pessoa Canarias.

UV: Ultraviolet radiation.

WOS: Web of science.

1. Resúmenes.

1.1 Resumen

La queilitis actínica (QA) es una inflamación crónica del labio descrita como un trastorno potencialmente maligno causado por la radiación UV. La evidencia actual disponible sobre su tasa de malignización es limitada. **Objetivo:** Realizar una revisión sistemática y un metaanálisis para determinar la tasa de malignización de la QA. **Metodología:** Este trabajo fue conducido usando las directrices PRISMA y pregunta PICO. Se realizó una búsqueda exhaustiva en diferentes plataformas de datos: PubMed/Medline, Scopus, WOB, Cochrane Library, SciELO, BVS/IBECs, Embase, BDTD y ScienceDirect. Fueron incluidos estudios clínicos, prospectivos y retrospectivos, observacionales. Se incluyeron estudios con pacientes diagnosticados de QA, que tuvieran un seguimiento mínimo de 12 meses y una muestra de al menos 20 individuos. Fueron excluidos artículos centrados en las características clínico/histopatológicas de la QA. El análisis estadístico fue realizado en el Software OpenMeta[Analyst][®]. **Resultados:** El total de estudios elegibles fueron 12, sumando 499 individuos. La edad media fue de 62,65 años. Hubo una predominancia del sexo masculino (79.95%) con respecto al femenino (20.05%). El metaanálisis demostró que la tasa de transformación maligna de la QA ha sido de 1,3% ($p=0.011$). **Conclusión:** La tasa de malignización ha sido considerablemente baja en comparación a otros trastornos potencialmente malignos. Debido a posibles sesgos y a la poca evidencia científica actual es notable la necesidad de más estudios prospectivos a largo plazo para que se pueda estimar las posibles transformaciones de la QA. Es fundamental dar seguimiento con programas preventivos para evitar el aumento de casos de Carcinoma Oral de Células Escamosa.

Palabras claves: Queilitis Actínica, Radiación UV, Trastorno Potencialmente Maligno, Transformación Maligna, Carcinoma Oral de Células Escamosas.

1.2. Abstract

Actinic cheilitis (AK) is a chronic inflammation of the lip reported as a potentially malignant disorder provoked by UV radiation. Current evidence available on its malignancy rate is limited. **Objective:** To conduct a systematic review and meta-analysis to estimate the malignancy rate of AC. **Methodology:** This work was conducted using the PRISMA guidelines and PICO question. A comprehensive search was performed in different data platforms: PubMed/Medline, Scopus, WOB, Cochrane Library, SciELO, VHL/IBECs, Embase, BDTD and ScienceDirect. Clinical, prospective and retrospective, observational studies were included. Studies with patients diagnosed with AC, with a minimum follow-up of 12 months and a sample of at least 20 individuals were included. Articles focusing on clinical/histopathological features of AC were excluded. Statistical analysis was undertaken in OpenMeta[Analyst]® Software. **Results:** The total number of eligible studies was 12, with a total of 499 individuals. The mean age was 62.65 years. There was a predominance of male (79.95%) over female (20.05%). The meta-analysis provided evidence that the rate of malignant transformation of AK was 1.3% ($p=0.011$). **Conclusion:** The malignancy rate of AC was considerably low compared to other potentially malignant disorders. Due to possible biases and the current paucity of scientific evidence, there is a notable need for more long-term prospective studies to estimate the possible transformations of AC. It is essential to follow up with preventive programmes to avoid an increase in cases of oral squamous cell carcinoma.

Keywords: Actinic cheilitis, UV radiation, Potentially Malignant Disorder, Malignant Transformation, Oral Squamous Cell Carcinoma.

1.3. Zusammenfassung

Aktinische Cheilitis (AK) ist eine chronische Entz3ndung der Lippe, die als potenziell b3sartige Erkrankung beschrieben wird, die durch UV-Strahlung verursacht wird. Derzeit liegen nur wenige Erkenntnisse 3ber die Malignit3tsrate vor. **Ziel:** Durchf3hrung einer systematischen 3bersichtsarbeit und Meta-Analyse zur Bestimmung der Malignit3tsrate von AK. **Methodik:** Diese Arbeit wurde nach den PRISMA-Richtlinien und der PICO-Frage durchgef3hrt. Es wurde eine umfassende Suche in verschiedenen Datenplattformen durchgef3hrt: PubMed/Medline, Scopus, WOB, Cochrane Library, SciELO, VHL/IBECS, Embase, BDTD und ScienceDirect. Eingeschlossen wurden klinische, prospektive und retrospektive Beobachtungsstudien. Eingeschlossen wurden Studien mit Patienten, bei denen AK diagnostiziert wurde, mit einem Follow-up von mindestens 12 Monaten und einer Stichprobe von mindestens 20 Personen. Artikel, die sich auf klinische/histopathologische Merkmale der AK konzentrieren, wurden ausgeschlossen. Die statistische Analyse wurde mit OpenMeta[Analyst]® Software durchgef3hrt. **Ergebnisse:** Die Gesamtzahl der in Frage kommenden Studien betrug 12 mit insgesamt 499 Personen. Das Durchschnittsalter betrug 62,65 Jahre. Es 3berwogen die M3nner (79,95 %) gegen3ber den Frauen (20,05 %). Die Meta-Analyse ergab, dass die Rate der malignen Transformation von AK bei 1,3 % lag ($p=0,011$). **Schlussfolgerung:** Die Malignit3tsrate der AK war im Vergleich zu anderen potenziell b3sartigen Erkrankungen sehr niedrig. Aufgrund m3glicher Verzerrungen und des derzeitigen Mangels an wissenschaftlichen Erkenntnissen besteht ein erheblicher Bedarf an weiteren prospektiven Langzeitstudien, um die m3glichen Ver3nderungen der AK abzusch3tzen. Um einen Anstieg der F3lle von Plattenepithelkarzinomen im Mund zu vermeiden, m3ssen unbedingt Pr3ventionsprogramme durchgef3hrt werden.

Schl3sselw3rter: Aktinische Cheilitis, UV-Strahlung, potenziell b3sartige Erkrankung, b3sartige Umwandlung, orales Plattenepithelkarzinom.

1.4. Resum

La queilitis actínica (QA) és una inflamació crònica del llavi descrita com un trastorn potencialment maligne causat per la radiació UV. L'evidència actual disponible sobre la taxa de malignització és limitada. **Objectiu:** Realitzar una revisió sistemàtica i una metaanàlisi per determinar la taxa de malignització de la QA. **Metodologia:** Aquest treball va ser conduït usant les directrius PRISMA i pregunta PICO. Es va realitzar una cerca exhaustiva a diferents plataformes de dades: PubMed/Medline, Scopus, WOB, Cochrane Library, SciELO, BVS/IBECs, Embase, BDTD i ScienceDirect. Van ser inclosos estudis clínics, prospectius i retrospectius, observacionals. Es van incloure estudis amb pacients diagnosticats de QA, que tinguessin un seguiment mínim de 12 mesos i una mostra d'almenys 20 individus. Van ser exclosos articles centrats en les característiques clínic/histopatològiques de la QA. L'anàlisi estadística va ser realitzada al Programari OpenMeta[Analyst]®. **Resultats:** El total d'estudis elegibles van ser 12, sumant 499 individus. L'edat mitjana va ser de 62,65 anys. Hi va haver una predominància del sexe masculí (79.95%) respecte al femení (20.05%). La metaanàlisi va demostrar que la taxa de transformació maligna de la QA ha estat de 1,3% ($p=0.011$). **Conclusió:** La taxa de malignització de la QA ha estat considerablement baixa en comparació amb altres trastorns potencialment malignes. A causa de possibles biaixos i de la poca evidència científica actual és notable la necessitat de més estudis prospectius a llarg termini perquè es pugui estimar les possibles transformacions de la QA. És fonamental fer seguiment a programes preventius per evitar l'augment de casos de Carcinoma Oral de Cèl·lules Escamosa.

Paraules clau: Queilitis Actínica, Radiació UV, Trastorn Potencialment Maligne, Transformació Maligna, Carcinoma Oral de Cèl·lules Escamoses.

2. INTRODUCCIÓN

“Que no te dé pena. 30 minutos pueden hacer la diferencia entre la vida y la muerte”
(Anónimo).

Hoy en día se reportan nuevos casos de cáncer de cabeza y cuello. Sin embargo, no más de la mitad se hallan a tiempo (1). El siguiente trabajo se ha llevado a cabo con la finalidad de investigar la queilitis actínica y su tasa de transformación maligna al carcinoma labial.

La queilitis actínica (QA) es una lesión oral potencialmente maligna de diagnóstico habitualmente tardío (2, 3). Actualmente, es una entidad poco valorada para muchos profesionales condicionando el reconocimiento de esta lesión en estadios avanzados, cuando ya puede haber ocurrido un inicio de transformación a un carcinoma de células escamosas (COCE). El COCE es una de las lesiones orales cancerosas de mayor incidencia y malignidad a nivel labial. Su etiología es multifactorial y su desarrollo suele ir precedido de un conjunto de lesiones con un potencial de malignidad, entre ellas la QA (4, 5, 6).

La QA ocurre como resultante a una exposición crónica y prolongada a la radiación UV. Es más frecuente que se inicie la aparición sobre los 45 años y en varones (5). Tiene una mayor incidencia en el bermellón inferior, aunque también puede verse con una frecuencia menor en el labio superior (5, 7, 8). La lesión puede presentar diferentes grados de severidad en relación a la cantidad de radiación acumulada que tenga el individuo a lo largo de la vida (4). Actualmente hay muchas opciones de tratamientos tanto tópicos como quirúrgicos (9). La selección de una de ellas dependerá de la situación hallada en cada caso. Es importante que todos los pacientes hagan un seguimiento continuo durante y tras la finalización del tratamiento. Esto es debido a su carácter crónico y su potencial de malignización (3, 10).

Las motivaciones para desarrollar esta investigación se centran en dar un reconocimiento a la relevancia que implica el diagnóstico y abordaje en los primeros estadios clínicos de la QA. De esta forma, se pretende demostrar mediante datos sólidos tanto a la

población en general como a la comunidad científica el papel determinante que puede llegar a tener esta entidad. Así mismo, concienciar, en primer lugar, sobre la posibilidad de reducir los índices de carcinoma labial en regiones geográficas con alta incidencia de rayos UV, como en la región de las Islas Canarias. En segundo lugar, de que acciones tan simple como la orientación de los pacientes en cuanto a los factores de riesgo, y posibles signos y síntomas de lesiones como la QA; pueden contribuir muchísimo en la reducción de los índices actuales de CA de labio. En último lugar, concienciar a los profesionales de la importancia en el control exhaustivo los casos de QA para evitar un diagnósticos tardíos de tumores malignos y su consecuente morbilidad.

En relación a lo mencionado anteriormente, se planteó la pregunta de investigación:

“¿Cuál es la tasa de malignización de la queilitis actínica?”

A partir de ella se ha definido como objetivo general del presente trabajo determinar la tasa de malignización de la QA. Y, de igual modo, se plantearon como objetivos secundarios:

- Describir las características clínicas más frecuentemente reportadas en los pacientes con QA.
- Destacar los factores de riesgo que más se relacionan con la patología en cuestión.
- Señalar la relevancia de la detección precoz de la QA, para así reflejar a los pacientes y profesionales la importancia de las medidas preventivas para este tipo de lesión, y de esta forma advertir de su potencial de malignización.

Tras este apartado de introducción, se presentará un marco teórico referente al tema propuesto. Posteriormente, se demostrará en la metodología cómo se desarrolló la estrategia de búsqueda de acuerdo a la pregunta PICO y las directrices PRISMA. Además de los criterios de inclusión y exclusión de los estudios, y el análisis cuantitativo realizado. En el apartado resultados serán expuestos los hallazgos más relevantes; como el resultado estadístico del metaanálisis, el cual contesta a la pregunta de la investigación principal. Y finalmente se presentarán las conclusiones encontradas al desarrollar este TFG.

3. FASE CONCEPTUAL

3.1 Marco teórico

En la actualidad hay una incidencia anual de 500.000 casos nuevos de cáncer de cabeza y cuello en el mundo. Por esta razón es tan importante hallar y diagnosticar precozmente las lesiones potencialmente malignas, posibilitando un mejor pronóstico al paciente (1). La Organización Mundial de la Salud (OMS) se fijó como objetivos para finales del siglo XX la disminución del número de casos. Pero esto ha sido algo imposible debido a los hábitos nocivos llevados por la sociedad, como son el aumento del su consumo de hábitos tóxicos como el alcohol y el tabaco (1, 6). Además de ellos, la radiación ultravioleta (UV) es otro de los elementos agravantes, ya que es uno de los factores involucrados en el cáncer labial y en entidades como la queilitis actínica (QA). Un elemento que con el paso de los años ha intensificado su efecto dañino debido a la destrucción de la capa de ozono (11), dando un ascenso en los casos de cáncer de piel (12). Una corta exposición a los rayos UV puede causar daños transitorios, pero su efecto es acumulativo y al exponernos de forma prolongada producimos con el tiempo lesiones irreversibles en los tejidos. De hecho, se estima que el 93% de los cánceres de piel y la mitad de los cánceres labiales están ligados a este evento (4).

Entre las lesiones de mayor incidencia y malignidad a nivel labial y en la cavidad oral encontramos el carcinoma oral de células escamosas (COCE). Su etiología es multifactorial. Y la literatura la ha asociado a un conjunto de lesiones con potencial de malignidad, entre ellas la QA (4, 5).

La queilitis actínica o queilitis solar es una lesión potencialmente maligna (5, 13, 14). En algunas culturas, se la suele conocer por otros nombres como “farmer’s lip” - labio de granjero/agricultor - o “sailor’s lip” - labio de marinero - debido a su asociación a profesiones ejercidas al aire libre. Ocurre como resultado a una exposición crónica y prolongada a la radiación UV. Tiene una mayor incidencia en personas mayores de 45 años y presenta una fuerte predilección en hombres con respecto a las mujeres en una proporción 10:1 (5, 14). La QA se desarrolla en el bermellón inferior, y en menor incidencia en el labio superior (5, 6, 7,

8). El labio inferior es la zona de predisposición debido a su epitelio delgado, su fina capa de queratina, menor contenido en melanina, baja secreción de las glándulas sudoríparas y sebáceas; y por su exposición directa de la radiación solar. Cabe añadir que entre los factores riesgos, además de la exposición solar, encontramos otros relevantes (4):

- **Exposición rayos UV:** Se conoce que estas radiaciones promueven hasta cierto grado la salud por sintetizar de vitamina D, aumentar la eutimia, favorecer el bronceado y la curación de enfermedades como la tuberculosis o la psoriasis (15). Al exponer nuestra piel a la exposición solar tenemos como resultante una producción de melanina y engrosamiento de la capa cornea. Una capa fundamental para proteger al cuerpo contra las quemaduras y dar como resultante el conocido bronceado (16). En la imagen 1 podemos ver cómo los melanocitos son células encargadas de producir los gránulos de melanina, los cuales dan color a la piel. Los rayos UVB son cortas e intensas y tras estimular los melanosomas producen la melanina, que es absorbida por los melanocitos circundantes. Las ondas más largas (UVA) penetran más profundamente y reaccionan con la melanina dando finalmente tonos más oscuros (16). Sin embargo, no toda la radiación es beneficiosa para nuestro organismo. Se ha determinado que la UVB y la UVA, son los más dañinos para la piel. Aunque no se han considerado debido a que la capa de ozono filtra gran parte. En la actualidad, debemos de tener en cuenta que nos llega más de la que estimamos debido a la destrucción que está sufriendo por la contaminación ambiental, y especialmente en el labio por lo comentado sobre sus características epidérmicas. Así pues, no es de extrañar que se haya aumentado así el riesgo de estas lesiones. Pero no hay duda que todas ellas dependerán de la duración y la frecuencia (16).

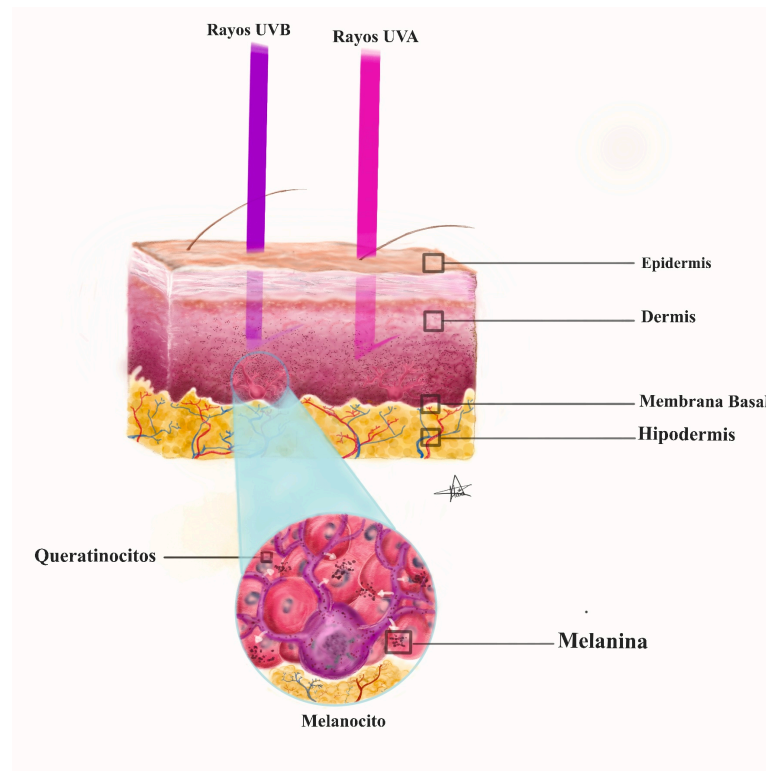


Imagen 1. Acción de los rayos UVA y UVB en la piel. Imagen Propia. Adaptada a partir: Silbernagl & Despopulos, 2007 (17).

- **Genética:** A nivel histológico se han diagnosticado estas lesiones con una mayor eficacia, gracias a la detección, tanto de una mutación del gen p53, como de los factores de crecimiento de fibroblastos receptor 3 (FGFR3) y de la expresión del gen MDM2 intralesional (1, 18). Pero no hay estudios que hablen sobre la interacción de los dos primeros genes y de cómo estas desarrollan lesiones neoplásicas a partir de una lesión premaligna como la nuestra (4).
- **Fototipo de la piel:** Es la capacidad de un individuo de adaptarse al sol desde que nace. En otras palabras, de broncearse según su tipo cutáneo. A menor capacidad, mayor es el efecto de las radiaciones solares en la piel y más daño producen (19). Los individuos de mayor riesgo y con mayor predilección a desarrollar una QA por su falta de melanina son fototipos

I, II y III (piel clara) (3, 7, 8, 20). Aunque actualmente también se ha empezado a ver a en un 84% en los que tiene un fototipo V (4). En la tabla 1 se especifican las características de los diferentes tipos de fototipo de piel (20).

Tabla 1. Fototipos cutáneos. Tomado de Marín & del Pozo, 2005 (20).

Fototipos cutáneos	Acción de la piel (no protegida)	Características pigmentarias
Tipo I	Presenta intensas quemaduras por el sol, casi no se pigmenta nunca y se descama de forma ostensible.	Individuos de piel muy clara, ojos azules, pelirrojos y con pecas en la piel. Su piel, habitualmente, no está expuesta al sol y es de color blanco-lechoso.
Tipo II	Se quema con facilidad e intensamente, pigmenta ligeramente y se descama de forma relevante.	Individuos de piel clara, pelo rubio, ojos azules y pecas, cuya piel, que no está expuesta habitualmente al sol, es blanca.
Tipo III	Se quema moderadamente y se pigmenta correctamente.	Raza caucásica (europea) de piel blanca que no está expuesta habitualmente al sol.
Tipo IV	Se quema moderada o mínimamente y se pigmenta con bastante facilidad y de forma inmediata al exponerse al sol.	Individuos de piel morena, o ligeramente amaromada. Con pelo y ojos oscuros (mediterráneos, mongólicos, orientales).
Tipo V	Rara vez se quema, se pigmenta con facilidad e intensidad (siempre presenta reacción de pigmentación inmediata).	Individuos de piel amaromada (amerindios, indostánicos, árabes e hispanos).
Tipo VI	No se quema nunca y pigmenta intensamente (siempre presenta reacción de pigmentación inmediata).	Razas negras.

- **Consumo de tabaco:** Se ha relatado que este hábito se relaciona con el carcinoma labial. Está descrito también en los fumadores con diagnóstico de QA que la lesión se suele situar en la zona de apoyo del cigarrillo (4, 21, 22).
- **Sexo:** Según la literatura se correlaciona en proporciones 10:1 para los hombres debido a que son ellos los que tienen una mayor predisposición a realizar labores, por cultura social, bajo el sol (5, 23, 24).
- **Edad:** Es un factor que se encuentra íntimamente ligado al tiempo acumulado de exposición solar (12), siendo según Neville et al. (2016) los individuos de mediana edad los que tienen una mayor predisposición para desarrollarlo (5, 6, 23, 25). La incidencia de estas lesiones es mayor en aquellas poblaciones con una exposición más prolongada durante 10 años consecutivos (4).
- **Ocupación:** Especialmente las profesiones ejercidas al aire libre son las más vulnerables. De ahí que este factor se haya visto junto a la exposición solar, los antecedentes de cáncer y tener más de 60 años; como precursor de la QA (6, 8).

La queilitis actínica puede ser diagnosticada en diferentes grados de severidad. Suele empezar en los casos más leves con un cambio en la morfología del límite del bermellón labial con la piel pasando a ser más redondeado, y a veces más tumefacto. Esto es causado por una atrofia epitelial que lleva a una pérdida de la definición de bermellón labial (Imágenes 2, 3, 4 y 5).

Según la radiación acumulada durante los años, en la superficie de la mucosa se puede observar cambios como áreas con aspecto moteado - presencia de áreas enrojecidas con placas y máculas blanquecinas (Imagen 4). En algunos casos se ha reportado hasta telangiectasias (Imagen 3 y 4) (5, 26). La descamación constante y la sensación de labios con sequedad pueden ser una queja común y representan un problema para el paciente (Imagen 6). Además de ellos, pero en menor porcentaje se ha reportado síntomas como ardor, hormigueo, quemazón y dolor (27). En los casos más severos de QA se puede apreciar placas

leucoplásicas - hiperqueratosis - (Imagen 5) y también petequias o máculas rojizas (Imagen 3, 4 y 5). En épocas de clima frío, las fisuras pueden ser constantes (Imagen 6) (28, 29). En su forma aguda, se puede observar áreas de descamación, erosión, úlceras, zonas nodulares, induraciones o fisuras profundas (Imagen 7).



Imagen 2. Paciente de la clínica dental de la UFPC con diagnóstico clínico de QA. Clínicamente se observa pérdida del límite cutáneo-mucoso labial y manchas blancas mezcladas con áreas eritematosas. Fuente propia, 2021.



Imagen 3. Paciente de la clínica dental de la UFPC con diagnóstico clínico de QA. Paciente presenta clínicamente sequedad labial, áreas atróficas y manchas blanquecinas. Se observa también telangiectasias y pérdida de definición del borde del bermellón del labio y piel. Fuente propia, 2022.



Imagen 4. Paciente de la clínica dental de la UFPC con diagnóstico clínico de QA. Se puede observar telangiectasias y presencia de placa leucoplásica en bermellón labial inferior, aspecto moteado y pérdida de definición del límite labial y piel. Fuente propia, 2022.

En los casos crónicos, si la ulceración persiste, y se acompaña de una induración o leucoplasia se debe sospechar de una transformación maligna (Imagen 8). Así pues se ha de recomendar hacer su biopsia lo antes posible. Las metástasis son excepcionales, salvo en los diagnósticos tardíos (5).



Imagen 5. Paciente externo a la UFPC. Presenta pérdida del límite de la piel y el bermellón del labio inferior. Se observa una placa leucoplásica en el área izquierda. Fuente: foto propia, 2021.

De forma histológicamente se ha descrito la QA con una amplia variedad de alteraciones en el tejido epitelial y conectivo. En estados tempranos a nivel epitelial se ha observado la presencia de hiperqueratosis, paraqueratosis u ortoqueratosis; y con la posible

presencia según el estadio de atrofas o acantosis (4, 30). En estadios posteriores se presentan diversos niveles de displasia intraepitelial. Mientras tanto en el tejido conectivo se puede ver la presencia de elastosis en diferentes grados, lo cual concierne a una degeneración basófila de la matriz extracelular que es reemplazada por fibras de elásticas y de colágeno. También se puede identificar la presencia de un infiltrado crónico de células inflamatorias y dilatación capilar en el área -vasos sanguíneos telangiectásicos - (5, 6, 29).



Imagen 6. Paciente de la clínica dental de la UFPC con diagnóstico clínico de QA. Clínicamente se observan labios con sequedad y poco hidratados. Áreas atróficas, descamativas y una pequeña fisura en bermellón labial inferior y pliegues en el bermellón superior. Paciente refería ardor y discomfort debido a la sequedad labial. Fuente propia, 2022.



Imagen 7. Costras con úlceras en el labio inferior en un paciente con el diagnóstico clínico de queilitis actínica. Neville et al., 2016 (5).



Imagen 8. Paciente con diagnóstico previo de QA que desarrolla sobre la lesión una úlcera crónica. Diagnóstico de carcinoma de células escamosas en fase inicial tras biopsia. Neville et al., 2016 (5).

Una vez diagnosticada la QA existen muchas opciones de tratamientos tanto tópicos como quirúrgicos, por lo que es importante individualizar cada caso, y plantear la mejor opción terapéutica para el paciente que la padece. Si el aspecto clínico está en fase inicial de la patología, se les recomienda a los pacientes de reducir la exposición solar, hacer uso de sombreros u otras alternativas, el uso de protector labial FPS 30 como mínimo e hidratantes labiales. Serán necesarios también hacer visitas de controles anuales o semestrales para ver la evolución.

En casos más avanzados de QA, sin transformación maligna clara, podemos encontrar otras opciones terapéuticas (9). Normalmente la técnica de elección es la bermellectomía (5, 30). No obstante, a pesar de ser muy agresiva, ofrece como ventaja la resección total de la lesión y posibilita el examen anatomopatológico (2). Como otras alternativas, tenemos el uso de la terapia fotodinámica, criocirugía, ablación con láser de CO₂, electro desecación son aplicación tópica de 5-fluorouracilo, imiquimod tópico, ácido hialurónico, quimioexfoliación (peeling químico) con ácido tricloroacético y mebutato de ingenol (5, 13). Desafortunadamente, muchas de estas técnicas descritas presentan una serie de desventajas, entre ellas su baja estética y eficacia, largas terapias y número de sesiones, la recuperación y/o cicatrización lenta (13).

El hecho de ser una patología crónica y con progresión lenta muchas veces hace que el paciente y el profesional descuiden el control de la misma. Por todo lo expuesto, es unánime la importancia del seguimiento de todos los pacientes con diagnóstico de QA, fundamentalmente por tratarse de una lesión con potencial de malignidad (3, 10).

3.2. Justificación y formulación del problema.

La queilitis actínica, como se ha expuesto previamente, es un trastorno potencialmente maligno, claramente inducido por varios factores. Especialmente por una exposición excesiva de luz solar o radiación ultravioleta artificial (4, 5, 16). Como resultado de ésta se produce una alteración en la micro-macroestructura del labio, habitualmente el inferior (5). Aunque diferentes trabajos definen la QA cómo una lesión potencialmente maligna previa al desarrollo del COCE (4), Se desconocen datos estadísticos sobre la transformación maligna de esta importante condición.

Las motivaciones que han impulsado de esta forma el desarrollo de esta investigación han sido, por un lado, buscar datos tangibles que permitan demostrar la relevancia que implica el reconocimiento, diagnóstico y abordaje precoz de la QA. Y, por otro, concienciar a la comunidad científica de su importante papel tanto en el diagnóstico de casos de QA como en su seguimiento y detección precoz del carcinoma (CA) de labio; Con el objetivo de reducir la incidencia y morbilidad de estas lesiones malignas en regiones geográficas como Canarias en las que se está tan expuesto a los rayos UV, que como se ha visto que es uno de los factores más implicados en el desarrollo de la QA y para otros tumores de cabeza, cuello y piel. Razón por la cual, no es de extrañar que se han observado casos de QA entre los pacientes de la clínica de la Universidad Fernando Pessoa Canarias (UFPC).

3.3 Objetivos.

3.3.1 Objetivo general

El presente trabajo tiene como objetivo principal determinar cuál es la tasa de malignización de la queilitis actínica.

3.3.1 Objetivo específico

Por otra parte, pretendemos averiguar de forma secundaria cuáles son las características clínicas más frecuentemente reportadas en los pacientes con QA. Destacar los factores de riesgo que más se relacionan con la patología en cuestión. Y señalar la relevancia de la detección precoz de la QA, para así reflejar a los pacientes y profesionales la importancia de las medidas preventivas para este tipo de lesión, y de esta forma advertir de su potencial de malignización.

4. FASE METODOLÓGICA

4.1. Registro y protocolo de búsqueda

El siguiente estudio sigue los protocolos establecidos por PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis) de acuerdo a las guidelines establecidas (31). Este estudio está registrado en PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) con el número 288605.

4.2. Estrategia de búsqueda y fuentes de información

Los descriptores (MeSH y DeCs) empleados en nuestra estrategia de búsqueda fueron definidos a partir de nuestra pregunta “¿Cuál es la prevalencia de malignización en casos de *queilitis actínica*?”. A partir de ella pudimos desarrollar nuestros elementos PICO:

Population: Pacientes con *queilitis actínica*.

Intervention: No aplicable.

Comparison: No aplicable.

Outcome: La prevalencia de malignización en pacientes con QA.

Toda la bibliografía empleada para realizar el estudio se basó en las siguientes bases de datos: Pubmed/Medline (United States National Library of Medicine), Scopus, WOB (Web of Science), Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials- CENTRAL), Scielo (Scientific Electronic Library Online), BVS/IBECs (Biblioteca Virtual en Salud/Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud), Embase (Excerpta Medica Data Base), BDTD (Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações) y ScienceDirect. La pesquisa se realizó hasta el 14 de febrero de 2022.

La estrategia de búsqueda relacionada con la *quelites actínica* y el evento de malignización incluyó los siguientes términos: “*actinic cheilitis*”, “*actinic keratosis*”, “*sailor’s lip*” “*farmer’s lip*”, “*sun-damaged lip*”, “*actinic burn*”, “*solar cheilitis*”,

“malignant transformation”, “potential malignant disorder”, “oral squamous cell carcinoma”, “squamous cell carcinoma”, “OSCC”. Se han combinado con los operadores booleanos (OR/AND) para hacer una pesquisa más focalizada y obtener resultados más acotados a la pregunta PICO en cuestión.

La estrategia de búsqueda definida fue: (*“actinic cheilitis” OR “actinic keratosis” OR “sailor lip” OR “farmer lip” OR “sun-damaged lip” OR “actinic burn” OR “solar cheilitis”*) AND (*“malignant transformation” OR “potential malignant disorder” OR “oral squamous cell carcinoma” OR “squamous cell carcinoma” OR “OSCC”*).

La "literatura gris" se obtuvo por medio de una búsqueda manual en bibliotecas online, Google Scholar (solamente los 100 primeros artículos) y OpenGrey. También fueron examinadas manualmente las referencias de los artículos incluidos en busca de bibliografía potencialmente relevante.

4.3 Criterios de elección de los estudios

No hubo restricciones de idioma o año de publicación en esta revisión sistemática y metaanálisis esencialmente para albergar la mayor literatura posible. Fueron incluidos estudios clínicos prospectivos, así como trabajos retrospectivos observacionales. Se incluyeron estrictamente estudios con pacientes diagnosticados de queilitis actínica y que recibieran seguimiento clínico de mínimo un año.

Se excluyeron, por lo tanto, estudios transversales que no realizaron seguimiento de los pacientes seleccionados, relatos de caso y series de caso con menos de veinte individuos. También fueron descartados los trabajos con un enfoque meramente histológico o que hablasen específicamente de marcadores tumorales sobre la QA. Se eliminaron editoriales, revisiones narrativas y sistemáticas, cartas al editor, metaanálisis y libros.

4.4 Proceso de recogida de datos

Los registros obtenidos en las bases de datos después de aplicar la estrategia de búsqueda se compaginaron con el gestor de referencias EndNote Web®. Todos los artículos duplicados fueron eliminados utilizando el mismo software. Igualmente, debido a la búsqueda manual, se procedió a una segunda inspección para excluir a todos los artículos duplicados.

Dos revisores independientes (MFQ y JCS) seleccionaron los artículos por título según los criterios de elegibilidad descritos anteriormente. Posteriormente, los estudios potencialmente elegibles fueron incluidos en la segunda fase para la lectura del resumen, y luego, en una tercera fase, para la lectura del texto completo. Los desacuerdos se resolvieron mediante la discusión con un tercer revisor (MPM). Para la redacción del trabajo se consideró la información disponible en los artículos y en aquellos que hubo duda, se intentó contactar a los autores por correo electrónico para la confirmación de los datos.

4.5 Evaluación del riesgo de sesgos

En rigor, para evaluar la calidad de los estudios incluidos, dos revisores independientes (MFQ y JCS) realizaron las apreciaciones utilizando el Instrumento de Evaluación Crítica del Instituto Joanna Briggs (JBI) (Anexo 5) (32, 33). En caso de desacuerdo, fue esclarecido por un tercer revisor (MPM). Con ello se buscó evitar la selección de artículos con alto riesgo de sesgo durante la obtención de los resultados.

4.6 Análisis y síntesis de datos

Se realizó una síntesis narrativa de los estudios incluidos en el presente trabajo, a partir del perfil de los pacientes con queilitis actínica, factores de riesgo, localización, aspecto clínico y malignización después de seguimiento de por lo menos 1 año.

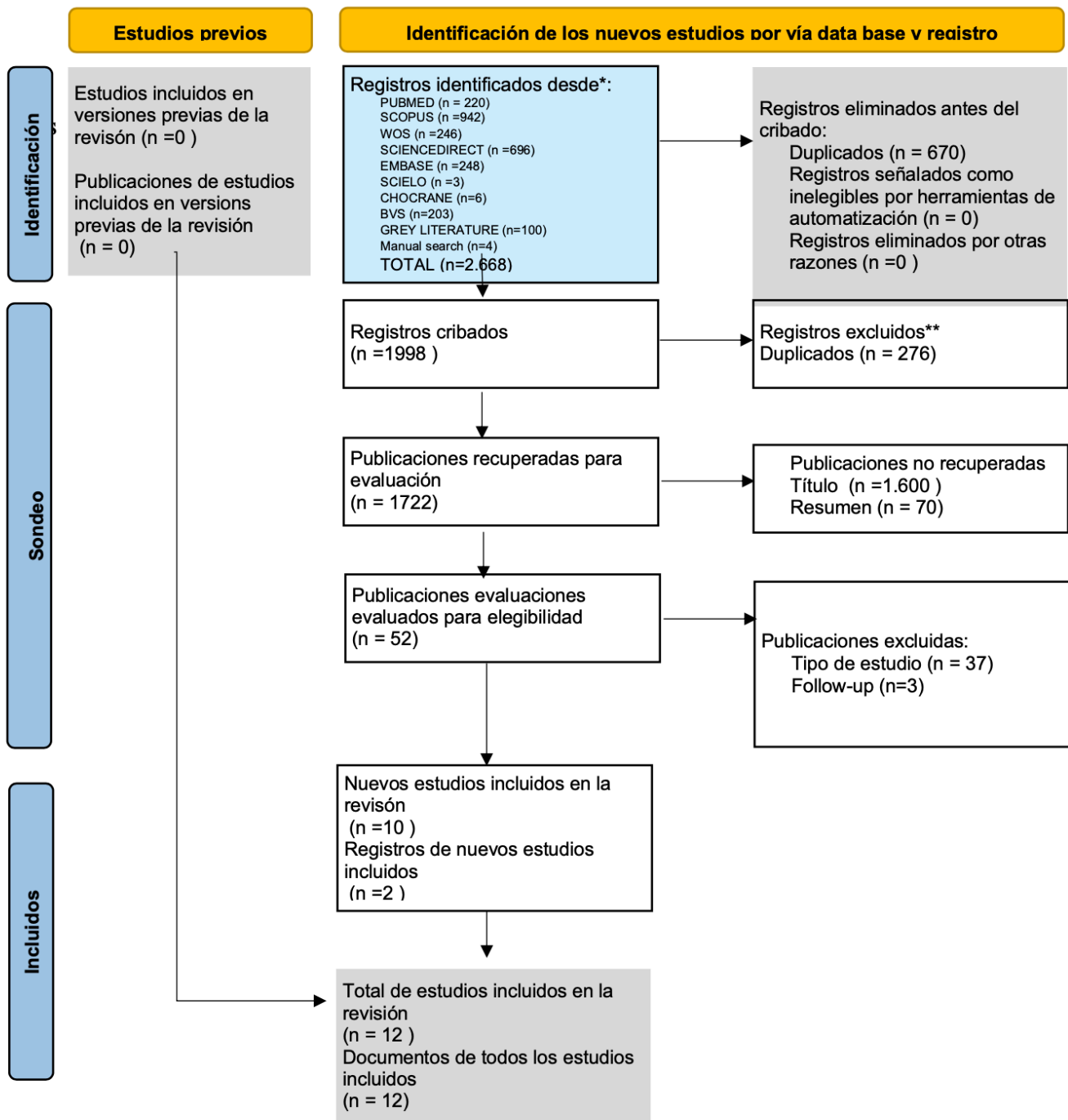
El análisis cuantitativo, realizado por un estadístico, fue obtenido por medio de un metaanálisis en el software OpenMeta[Analyst][®]. Se ha considerado el modelo de efecto randómico (34) con intervalo de confianza de 95%, nivel de significancia de 5%, factor de corrección 0.5. Si los resultados presentasen alta heterogeneidad se haría un análisis de sensibilidad.

5. RESULTADOS

5.1. Estudios seleccionados

La búsqueda obtuvo como producto final una serie de 2668 artículos sin la aplicación de ningún filtro en cualquier base de datos; de los cuales 220 fueron de PUBMED, 6 de Cochrane, 942 de SCOPUS, 246 de WOS, 3 de SciELO, 696 de Science Direct, 248 de Embase, 203 BSV, 100 de Google Académico y 4 en la búsqueda manual. Tras la eliminación de los artículos duplicados -670 trabajos- por medio del programa EndNote Web, se llegó entonces a 1998 artículos. Se realizó a continuación una posterior revisión manual donde se excluyeron otros 276 trabajos duplicados. Posteriormente 2 investigadores (MFQ y JCS) pasaron a una lista de 1025 trabajos con el objetivo de seleccionar los trabajos analizando el título y el abstract. Todos aquellos trabajos que no se ajustaban a los criterios de inclusión del estudio fueron excluidos. La última etapa ha sido leer integralmente los 52 últimos estudios. Las discordancias fueron solventadas mediante discusión con un tercer revisor (MPM). Cuando fue necesario, en caso de dudas con los datos, se contactó con los autores enviando un correo electrónico para poder aplicar correctamente los criterios de inclusión y exclusión. La mayoría de los artículos fueron excluidos debido al tipo de estudio desarrollado o por la falta de datos relevantes. Casi en su totalidad eran estudios transversales y, por tanto, no hicieron un seguimiento mínimo de un año de los pacientes. Posteriormente a este proceso, fueron incluidos finalmente en la revisión sistemática y metaanálisis 12 artículos (35-46), los cuales cumplían todos los criterios de inclusión descritos en el apartado 4.1. Todos los pasos de este proceso de selección de estudios pueden ser observados en el diagrama de flujo de PRISMA (Figura 1) (47).

Figura 1: Diagrama de flujo adaptado para las revisiones sistemáticas - PRISMA 2020 (47).



5.2. Descripción de las características de los estudios

Los artículos seleccionados en esta pesquia tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión se pueden encontrar en la Tabla 2. En ella, se puede apreciar el objetivo y las conclusiones relevantes de los 12 estudios que integran este trabajo. De todos ellos, solamente 1 trabajo fue retrospectivo observacional (39) y todos los demás prospectivos.

Tabla 2. Resumen de los 12 estudios incluidos tras una lectura completa.

Autor, País	Objetivo del estudio	Conclusiones
Andreadis, et al. 2020 (42). Grecia	Evaluar la eficacia, seguridad y tolerancia de DLPDT en QA.	DLPDT parece tener beneficios significativos como tratamiento para la QA grado I. Combinado con otras modalidades de tratamiento ha reportado beneficios para la QA grado II.
Armenores, et al. 2010 (43). Australia	Evaluar los resultados en los pacientes con QA tratados con láser Er:YAG.	El láser Er:YAG es una modalidad para el tratamiento de la QA con buenos resultados cosméticos y funcionales. Sólo a largo plazo han visto riesgo de mala cicatrización. Recomiendan este tratamiento como primera línea de elección.
Castiñeiras, et al. 2010 (46). España	Evaluar los resultados en la efectividad del tratamiento con láser vaporizado de CO2 en pacientes con QA. Además de evaluar el riesgo de progresión de QA a COCE tras la terapia.	El láser vaporizado de CO2 con un adecuado follow-up es un tratamiento efectivo para la QA crónica. Tan solo 4,6% de los pacientes desarrollaron COCE. El follow-up en este tipo de pacientes es fundamental.
Choi, et al. 2015 (44). Korea	Comparar la eficacia, recurrencia, resultados estéticos y seguridad entre láser Er: YAG con MAL-PDT y estándar MAL-PDT.	Láser fraccional ablativo como pretratamiento reporta ciertos beneficios para el tratamiento con QA con PDT.
Fai, et al. 2012 (45). Italia	Evaluar su experiencia con el uso de MAL en pacientes con QA.	Su experiencia con MAL-PDT fue buena y la consideran una buena modalidad de tratamiento. Pero se precisan estudios con un follow-up de mayor duración y más tiempo para verificarlo.
Lima, et al. 2009 (37). Brasil	Ver los efectos de 3% de diclofenaco combinado con 2,5% de ácido hialurónico en individuos con QA.	Los resultados sugieren que es una buena opción de tratamiento para el tratamiento de la QA.
Markopoulos, et al. 2003 (39). Grecia	Estudio retrospectivo que buscó determinar características clínicas e histopatológicas en individuos con QA.	Se reportó una variedad de clínica para la QA así como un alto porcentaje de malignización a COCE.
Robinson, et al. 1989 (40). USA	Evaluar la efectividad de 4 modalidades de tratamientos no quirúrgicos (Fluoracil tópico, exfoliación química con tricloroacético, abrasión labial, láser de CO2) en pacientes con QA.	Pacientes tratados con abrasión o láser de CO2 no presentaron recurrencias en un periodo de 4 años. Mientras que los pacientes sometidos a lio suave tuvieron ventajas histológicas, los pacientes con ablación láser tuvieron menores complicaciones quirúrgicas.
Roscoe, et al. 2011 (35). Brasil	Evaluar los efectos estéticos y funcionales de la bermellectomía clásica y la W-plastia.	La bermellectomía usando W-plastia muestra mejores resultados estéticos pero reporta las mismas complicaciones.
Sotiriou, et al. 2011 (36). Grecia	Evaluar la clínica y características histopatológicas a largo plazo en pacientes con QA tratados con 2 sesiones de ALA-PDT	PDT representa una modalidad de tratamiento con unos resultados de eficacia moderada. La optimización del tratamiento y protocolos de su uso se han de desarrollar aún. Y se a de considerar los altos costos de la aplicación de este tratamiento.

Sotiriou, et al. 2011 (38). Grecia	Evaluar la clínica y características histopatológicas a largo plazo en pacientes con QA tratados con uso secuencial de PDT y crema de iquimod.	El uso secuencial de PDT y crema de iquimod tiene beneficios significativos para el tratamiento de la QA.
Zelickson, et al. 1990 (41). USA	Evaluar la eficacia del láser de CO2 como tratamiento de la QA.	El láser de CO2 es una tratamiento simple, barato y efectivo para tratar la QA.

5.3. Principales resultados de los artículos analizados

El número total de la muestra ha sido de 499 pacientes (Tabla 3). La edad media fue de 62,65 años. El paciente más joven reportado tenía 28 años (43) y el mayor 89 años (46). Hubo una predominancia del sexo masculino (n=399, 79.95%) con respecto al femenino (n=100, 20.05%). Solo en un artículo podemos destacar mayor prevalencia en mujeres (35).

En la tabla 3 se pueden observar algunas características relacionadas con los factores de riesgo de la QA de los casos de transformación maligna presentes en las muestras de los estudios seleccionados. La mayoría de los artículos incluidos centraron sus objetivos en el tratamiento de la patología. En ellos se hizo un follow-up con más de un año de duración. Sólo dos trabajos realmente analizaron el fototipo de piel de los pacientes (35, 36). Dos de los 12 artículos especifican la raza (36) o color de piel (37). Tres estudios detallan que gran parte de la muestra está compuesta por fumadores o ex-fumadores (36, 38, 46). Además de ellos, dos trabajos hacen un análisis exhaustivo de la profesión que ejerce su muestra -entre las que destacamos granjeros, pescadores o constructores- (35, 39). Otro artículo también evalúa si este trabajo es realizado o no al aire libre y con exposición al sol, pero sin definir el tipo de empleo llevado a cabo (37).

En todos los estudios los pacientes recibieron seguimiento clínico mínimo de un año llegando a un máximo de 10 años de follow-up. En 11 de los 12 estudios (n=91.67%), la selección de pacientes se dió por medio de la confirmación del diagnóstico de queilitis actínica con la histopatología (35, 36, 38-46). Sólo un estudio realizó el diagnóstico únicamente por el aspecto clínico de las lesiones (36). En cuanto a la localización de las lesiones, todos los estudios afirmaron que la zona de predilección es el labio inferior, seguido del labio superior (37, 39, 40). Las lesiones más referidas previas al tratamiento

Tabla 3: Descripción de los artículos revisados: País, muestra, género, edad media, fototipo de piel (escala de Fitzpatrick), hábitos tóxicos, follow-up y número de casos de malignización.

Autores, año	País	Muestra	Muestra por género	Edad media	Fototipo de piel (escala de Fitzpatrick)	Hábitos tóxicos	Follow-Up	Número de casos de malignización
Andreadis, et al. 2020 (42)	Grecia	20	Hombres: 17 Mujeres: 3	65,5	No especificado	Fumadores: No especificado Bebedores: No especificado Mezcla: No especificado	12 meses	0
Armenores, et al. 2010 (43)	Australia	99	Hombres: 68 Mujeres: 31	56,5	Fototipo I y II	Fumadores: 46 Bebedores: No especificado Mezcla: No especificado	65,7 meses	0
Castiñeiras, et al. 2010 (46)	España	43	Hombres: 34 Mujeres: 9	72,75	No especificado	Fumadores: No especificado Bebedores: No especificado Mezcla: No especificado	29,4 meses	2
Choi, et al. 2015 (44)	Corea	33	Hombres: 20 Mujeres: 13	68,05	Fototipo IV Y III	Fumadores: No especificado Bebedores: No especificado Mezcla: No especificado	12 meses	0
Fai, et al. 2012 (45)	Italia	29	Hombres: 20 Mujeres: 9	70,5	No especificado	Fumadores: No especificado Bebedores: No especificado Mezcla: No especificado	20 meses	0
Lima, et al. 2009 (37)	Brasil	27	Hombres: 24 Mujeres: 3	58	No especificado	Fumadores: No especificado Bebedores: No especificado Mezcla: No especificado	12 meses	0
Markopoulos, et al. 2003 (39)	Grecia	65	Hombres: 60 Mujeres: 5	53	No especificado	Fumadores: 39 Bebedores: No especificado Mezcla: No especificado	10 meses	2
Robinson, et al. 1989 (40)	USA	40	Hombres: 38 Mujeres: 2	55	No especificado	Fumadores: 32 Bebedores: No especificado Mezcla: No especificado	48 meses	0
Roscoe, et al. 2011 (35)	Brasil	32	Hombres: 13 Mujeres: 19	59,9	Tipo II	Fumadores: 17 Bebedores: No especificado Mezcla: No especificado	42 meses	3
Sotiriou, et al. 2011 (36)	Grecia	38	Hombres: 38 Mujeres: 0	65,5	No especificado	Fumadores: No especificado Bebedores: No especificado Mezcla: No especificado	18 meses	0
Sotiriou, et al. 2011 (38)	Grecia	30	Hombres: 29 Mujeres: 1	66	Tipo II	Fumadores: No especificado Bebedores: No especificado Mezcla: No especificado	12 meses	0
Zelickson, et al. 1990 (41)	USA	43	Hombres: 38 Mujeres: 5	66,5	No especificado	Fumadores: No especificado Bebedores: No especificado Mezcla: No especificado	20 meses	1
Total		499	Hombres: 399 Mujeres: 100	63,1			25,09	8 pacientes

fueron placas blanquecinas, áreas exofialitivas, erosiones, eritema, úlceras o la combinación de alguna de ellas (37, 39, 43, 46).

En la mayoría de los artículos los pacientes con queilitis actínica fueron sometidos a algún tipo de tratamiento no quirúrgico o quirúrgico, siendo predominante los tratamientos del primer grupo. De ellos se ha podido observar que gran parte de los artículos con daylight photodynamic therapy (PDT) combinada con otro tratamiento no quirúrgico presentaban una mayor tasa de recurrencia (36, 38, 42, 44, 45). De hecho, el que demostró un mayor número de casos recurrentes fue la terapia con ALA-DPT (39). Los síntomas y signos más reportados tras las terapias no quirúrgicas fueron prurito, eritema, costras, quemazón o úlceras (37, 38, 41, 44, 45). En contraposición, en las terapias quirúrgicas los más frecuentes fueron la parestesia, hormigueo, las dehiscencias, mala cicatrización y sequedad labial (35).

5.4. Riesgo de sesgos de los estudios incluidos

Para la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos se ha utilizado el Instrumento de Evaluación Crítica del Instituto Joanna Briggs (JBI) (Anexo 5) (32, 33). Los resultados del análisis de los trabajos pueden ser verificados en el Anexo 6 . Cuatro estudios (48-51) han sido excluidos de la muestra por presentar alto riesgo de sesgo. Estudios con bajo o medio riesgo de sesgo fueron mantenidos.

5.5. Análisis estadístico

El metaanálisis incluyó la muestra de pacientes diagnosticados con queilitis actínica de los 12 estudios recabados en la revisión sistemática (35-46). El total de la muestra fueron 499 casos. El análisis cuantitativo fue hecho considerando el modelo de efecto randómico (34), con intervalo de confianza de 95%, nivel de significancia de 5%, factor de corrección 0.5. La tasa obtenida de transformación maligna de la QA fue de 1,3% ($p=0.011$) (Figura 2). Como los resultados no presentaron heterogeneidad el análisis de sensibilidad no ha sido aplicado.

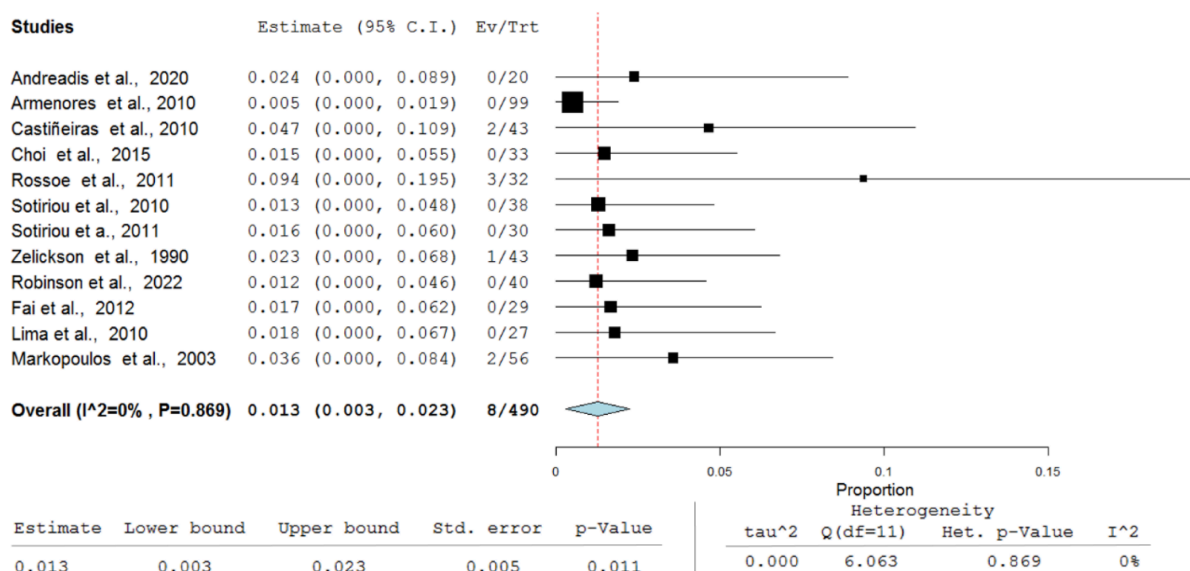


Figura 2. Malignización de la queilitis actínica.

6. DISCUSIÓN

El objetivo de la siguiente revisión sistemática y metaanálisis ha sido determinar cuál es el riesgo de malignización de la queilitis actínica. Tras la búsqueda en innumerables bases de datos, se ha podido identificar 12 artículos que se adecuaron a los criterios establecidos según las directrices PRISMA y la pregunta PICO (52).

Lo que se conoce hasta ahora de la QA, es que es una entidad clínica inflamatoria crónica caracterizada comúnmente por una atrofia del borde del bermellón labial, pudiendo presentar diferentes grados de severidad clínica (4, 24, 30). También, es considerada en algunas guías dermatológicas como un subtipo de queratosis actínica (14). Aunque aparece frecuentemente en el bermellón inferior, y en menor incidencia en el labio superior, dependemos del grado de avance de la lesión para poder identificarla en sus múltiples formas clínicas (4, 24, 25, 30). Es característico que en su progresión a una lesión maligna, la zona anatómica afectada vaya sufriendo unas modificaciones tisulares haciendo que esta se alise, surjan manchas pálidas y se observe una pérdida de elasticidad (4). Algunas placas si se engrosan, incluso pueden llegar a hacer que el profesional sospeche de lesiones leucoplásicas con sus posibles diagnósticos diferenciales. En especial si estas llegan a la zona de transición con la piel (25).

Algunos autores establecen que esta lesión antes de sufrir una transformación maligna puede expresar un periodo de evolución crónica de 20 o 30 años (42). A pesar de tener esta ventaja de quiescencia, cuando se transforma suele metastatizar en un 11% de los individuos (42). En el caso de la condición estudiada, hasta el momento, no se había podido establecer estadísticamente una tasa de malignización. Esto es debido a que no se habían llevado a acabo metaanálisis que contrastasen los datos de diferentes estudios y países. Tan sólo se observó que se ha podido publicar recientemente 2 revisiones sistemáticas por Dancyger et al. (2018) y Bakirti et al. (2021), las cuales han intentado responder a esta pregunta y, las que nos han servido como incentivo para dar una réplica (7, 53). De esta forma, este trabajo es la primera revisión sistemática con metaanálisis en probar la tasa de transformación maligna en

casos de pacientes con QA, con seguimiento clínico entre 1 a 10 años, e independiente de haber recibido o no tratamiento previo.

En respuesta al objetivo principal, la tasa de casos de malignización encontrada durante el seguimiento de los pacientes ha sido 1.3%, siendo menor o similar al hallado en otros grupos de lesiones potencialmente malignas. Por ejemplo, en el liquen plano se han obtenido una tasa aproximada entre el 0,2% a 1,37% (54, 55), mientras que en la leucoplasia oral ha sido de un 9,8% (56) y en la leucoplasia verrugosa proliferativa, con un riesgo mayor, se ha estimado entre 43,87% a un 46,5% (57, 58). En nuestro caso, tan solo cuatro estudios (33,4%) (35, 39, 41, 46) de los doce finales reportaron casos de transformación maligna durante el periodo de seguimiento. Markopoulos et al. (2004) reportaron 2 casos de COCE, un diagnosticado a los 28 meses y otro a los 32 meses de follow-up (39). Castiñeiras et al. (2010) diagnosticaron 2 casos de carcinoma labial, a los 12 meses y a los 20 meses (45). Zelickson et al. (1990) detectaron un único caso a los 19 meses de follow-up (41). Roscoe et al. (2011) acompañaron sus pacientes durante 42 meses y observaron 3 casos de transformación maligna, pero no han reportado en que periodo del seguimiento ha pasado tal evento (35). Debido a su carácter crónico, el diagnóstico tardío puede determinar un peor pronóstico de las lesiones, de ahí la recomendación de llevar a cabo un seguimiento detallado de todos los pacientes (3, 10, 35-46).

Muchos estudios aportan una deficiente descripción de su muestra, dejando de asociar hábitos que pueden estar relacionados a los factores de riesgo de la QA o dejando de describir las características generales de las lesiones presentes en la población estudiada. Algo fundamental para poder obtener el patrón de desarrollo de una lesión que se está buscando conocer más. Los artículos que han explorado bien su muestra corroboran la literatura y afirman que las lesiones más prevalentes afectan al labio inferior y que en menor proporción acometen al bermellón superior (37, 39, 40). También refieren que las lesiones más predominantes previas al tratamiento fueron la sequedad labial, áreas atróficas o placas leucoplásicas. Así mismo, se ha visto en sus pacientes zonas de costras, ulceraciones, fisuras, edema labial, disconfort, escozor y dolor (37, 39, 41, 46).

La muestra total obtenida fue de 499 pacientes. En ella la edad media fue de 62,65 años, siendo aproximada al descrito en la literatura (4, 5). El paciente más joven reportado tenía 28 años (43) y el mayor 89 años (46). En referente al género hubo una predominancia del sexo masculino (n=399, 79.95%) con respecto al femenino (n=100, 20.05%). Tan sólo en un artículo podemos destacar una mayor prevalencia en mujeres (35), contradiciendo la literatura que ha demostrado mayor prevalencia en varones (4, 27, 59). En relación al fototipo de piel, solamente dos trabajos realmente clasificaron los pacientes en cuanto a este factor (35, 36). Tan sólo 2 de la totalidad de artículos seleccionados especifican con la raza (37), o el color de piel (38) de su muestra; Siendo el fototipo I y II (raza caucásica) los predominantes. Esto es ratificado por otros autores (4, 5, 28) que expresaron lo mismo. El único estudio que contradice lo reportado en la literatura es el de Choi et al. (2015) (44) en donde su muestra se conformó principalmente de fototipo V debido a la predominancia de este tipo en Corea.

Por otra parte, se ha de remarca la asociación entre la profesión y la exposición al sol como factor de riesgo, tan solo dos trabajos hacen un análisis detallado del empleo que ejercía su muestra -entre las que destacamos granjeros, pescadores o constructores- (35, 39), y otro artículo también evalúa si este trabajo era realizado o no al aire libre y con exposición al sol. Sin embargo, no han definido el tipo de empleo llevado a cabo (37). Es recomendable la realización de estudios como el de Lucena et al (2021) (23), donde se ha realizado de una manera longitudinal la valoración de las lesiones en pacientes con QA según el tiempo de exposición al sol de cada trabajador.

En cuanto al consumo de sustancias tóxicas, tales como el tabaco, una gran parte de los artículos no llegan a hacer mención de ello. En el hábito tabáquico, exclusivamente, se reporta su uso o cese (35, 39, 40, 45). Pero, no especifican características del hábito, como cantidad consumida, tiempo de consumo, tampoco mencionan los tipos (cigarrillos, vapors, cachimbas, etc). Una información importante debido a que se ha reportado que las lesiones en este grupo de personas tienen predilección a desarrollarse en la zona de apoyo del dispositivo (21). Así mismo, muchos estudios asocian el ser fumador con la progresión de las lesiones de QA y posible malignización (4, 22). Aunque se ha intentado asociar el hábito tabáquico a la

transformación maligna de las lesiones en labio, se requiere más estudios que examinen detalladamente esta posible relación.

En el diagnóstico de la QA, casi la totalidad de los trabajos seleccionados coincidieron en que el diagnóstico de la QA debería ser realizado con la confirmación histopatológica y clínica (35, 36, 38-41, 43, 44). En el caso de Castiñeira et al. (2010) (46), el diagnóstico de forma histológica fue una opción llevada en consideración en aquellos casos que presentaron áreas erosivas con induración o persistentes con una gran sugestión a malignidad. Y solo Lima et al. (2009) (37) no hicieron la confirmación histopatológica de la QA en sus pacientes; Su diagnóstico fue meramente clínico. Se entiende que dependiendo del grado de severidad de la QA el diagnóstico puede ser solamente clínico dado el carácter inicial de la lesión. Pero cuando se trata de investigación debería ser establecido en los protocolos la confirmación histológica para un correcto diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes. En el caso de este trabajo se ha observado que los estudios analizados no describieron el grado de QA en el momento del diagnóstico ni tampoco la evolución de la patología hasta llegados a un carcinoma. Esta limitación impide que se evalúe y se compare si las lesiones que sufrieron transformación maligna en un menor tiempo eran lesiones iniciales, de grado I, o condiciones más avanzadas que las malignizadas en 30 meses, por ejemplo.

Según los datos reportados, en algunos de los artículos seleccionados sobre los factores de riesgo, existe una asociación entre tener un trabajo que exija exposición solar, el hacer uso del tabaco o ser ex-fumador, con desarrollar lesiones de QA (35, 39). De esta forma se demuestra la relevancia de hacer hincapié en la prevención de todos aquellos factores ambientales del entorno, los cuales pueden ser modificables por los profesionales mediante campañas de prevención de salud dirigidas a la población en general. Es fundamental evidenciar la importancia de la implantación de medidas de protección y hábitos saludables para evitar la aparición de la QA e incluso la progresión de esta lesión a un carcinoma, sin depreciar los otros cánceres asociados a la exposición solar y al tabaquismo (23).

Dentro de las diferentes líneas terapéuticas de la queilitis actínica, casi todos los pacientes a los que se les había aplicado técnicas quirúrgicas parecían tener un mayor índice

de curación y menor riesgo de malignización con respecto a las técnicas no quirúrgicas (9, 60). Pero no se puede determinar efectivamente si hay una correlación entre estos tratamientos debido a que solamente tres estudios hicieron biopsias de forma complementaria tras el tratamiento aplicado para confirmar las alteraciones sufridas a nivel histológico (28, 36, 44). En gran parte de nuestra pesquisa los pacientes con QA fueron sometidos a algún tipo de tratamiento tópico o quirúrgico, siendo predominante los tratamientos del primer grupo. De ellos se ha podido ver que la mayoría de los artículos que aplicaron la terapia fotodinámica combinada con otra terapia presentaron una mayor tasa de recurrencia (36, 37, 42, 44, 45). Dentro de todas ellas fue la ALA-PDT la que mayor casos de recurrencia reportó -26 casos en total- (38). Los signos y síntomas más observados en las terapias no quirúrgicas fueron prurito, eritema, costras, quemazón o úlceras; Y en casi todos los casos sequedad labial (37, 38, 41, 44, 45). Ya en las terapias quirúrgicas, fueron la parestesia, hormigueo, las dehiscencias, mala cicatrización o también sequedad labial (35). Es importante que los profesionales lleven en consideración todos los pros y contras de cada terapia antes de definir el tratamiento de elección para cada paciente. Obviamente hay que tener en consideración el grado de QA que presenta el paciente al momento del estudio, ya que ha sido un problema detectado debido a la falta de estudio de su muestra.

Se considera que a pesar de que algunos estudios analizados presentan limitaciones cuanto a la descripción de la muestra, este metaanálisis de prevalencia ha sido capaz de reflejar la importancia que tiene la queilitis actínica como lesión potencialmente maligna y su relación con el desarrollo del carcinoma labial. Los resultados de este estudio apoyan por tanto la esencialidad del diagnóstico precoz y la gran necesidad de hacer un seguimiento del individuo antes, durante y tras haberse sometido al tratamiento más indicado para su grado de severidad clínica en el momento del diagnóstico. Aunque como criterio de inclusión se haya seleccionado un follow-up de 12 meses, sería recomendable que próximos estudios logaran seguimientos de 24 meses como mínimo. Así se reflejarían mejores datos referentes al carácter crónico, potencial de recurrencia y malignización que puede presentar esta condición. También, se podría establecer un protocolo de descripción y caracterización de la muestra al ser estudiada en detalle. El diagnóstico debe ser clínico y complementarlo siempre que sea posible, con un estudio histopatológico. Para finalizar, aunque el metaanálisis

demuestre una tasa de malignización de 1.3% y estos datos son bastante significativos, necesitamos más estudios con un follow-up importante, con rigurosas descripciones de la muestra, en dónde se especifique más los parámetros adoptados por cada trabajo. De esta forma, podremos recopilar datos precisos y comprender mejor el patrón de la patología bien como su potencial de malignización y la asociación con el carcinoma de labio.

7. CONCLUSIÓN

La queilitis actínica es una lesión potencialmente maligna asociada a la exposición excesiva al sol. Este es el primer metaanálisis, hasta el momento, que ha podido determinar la tasa de malignización de la QA. Como conclusión, se observó que la prevalencia de malignización de casos de QA fue de 1.3%. La tasa de transformación maligna fue considerablemente baja o similar a otros trastornos potencialmente malignos descritos en la literatura. Debido a posibles sesgos en este trabajo y a la limitada evidencia científica es necesario más estudios clínicos a largo plazo que analicen rigurosamente la transformación maligna en los pacientes. Como condición crónica y lesión precursora del carcinoma de labio, se llama la atención a la comunidad científica para que se focalicen en la prevención y prioricen unos seguimientos periódicos de todos los pacientes referidos con queilitis actínica.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silvestre FL, Plaza A. Odontología en pacientes especiales. [Dentistry in special patients]. Primera edición. España: Universitat de València, Servei de Publicacions; 2007. 231 p. Spanish.
2. De Visscher JG, van den Elsaker K, Grond AJ, van der Wal JE, van der Waal I. Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the lower lip: evaluation of long-term results and prognostic factors--a retrospective analysis of 184 patients. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 1998;56(7):814–20. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0278-2391\(98\)90001-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0278-2391(98)90001-5).
3. Abreu MAMM de, Silva OMP da, Neto Pimentel DR, Hirata CHW, Weckx LLM, Alchorne MM de A, et al. Queilite actínica adjacente ao carcinoma espinocelular do lábio como indicador de prognóstico. *Rev Bras Otorrinolaringol*. [Actinic cheilitis adjacent to squamous cell carcinoma of the lip as a prognostic indicator. *Rev Bras Otorrinolaryngol*]. [Internet]. 2006 [cited 2022 Apr 22];72(6):767–71. Available from: http://old.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-72992006000600007&script=sci_arttext&tlng=en . Portuguese.
4. Hernández Osorio C, Fuentes Palma B, Cartes-Velásquez R. Queilitis actínica: aspectos histológicos, clínicos y epidemiológicos. [Actinic cheilitis: histological, clinical and epidemiological aspects]. *Rev Cubana Estomatol* [Internet]. 2016 [cited 2022 Apr 11];53(2):45–55. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072016000200008. Spanish.
5. Nevil BW, Damm DD, Allen CM, Chi AC, DDS, MSD, DMD. Third edition. Missouri: Elsevier; 2016. Page 370 p.
6. Solano Mendoza P, García García V, Bascones Martínez A. ¿Existe suficiente evidencia en la literatura para considerar el tabaco y el alcohol como principales factores de riesgo del cáncer de lengua? *Av Odontoestomatol* [Internet]. 2010 [citado el 21 de mayo de

- 2022];26(1):31–44. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852010000100004
7. Bakirtzi K, Papadimitriou I, Andreadis D, Sotiriou E. Treatment options and post-treatment malignant transformation rate of actinic cheilitis: A systematic review. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 [cited 2022 May 2];13(13):3354. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34283099/>.
 8. De Souza Lucena EE, Costa DCB, da Silveira EJD, Lima KC. Prevalence and factors associated to actinic cheilitis in beach workers: Actinic cheilitis in beach workers. *Oral Dis* [Internet]. 2012;18(6):575–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1601-0825.2012.01910.x>
 9. Lai M, Pampena R, Cornacchia L, Pellacani G, Peris K, Longo C. Treatments of actinic cheilitis: A systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2020;83(3):876–87. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2019.07.106>
 10. Carvalho M de V, de Moraes SLD, Lemos CAA, Santiago Júnior JF, Vasconcelos BC do E, Pellizzer EP. Surgical versus non-surgical treatment of actinic cheilitis: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis* [Internet]. 2019;25(4):972–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/odi.12916>.
 11. Noticias de salud ambiental EHP-SPM. [EHP-SPM Environmental Health News]. *Salud pública Méx* [revista en la Internet]. 2012 Oct [citado 2022 Mayo 19] ; 54(5): 544-562. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342012000500012&lng=es. Spanish.
 12. Rivas M, Rojas E, Calaf GM. Prediction of skin cancer occurrence by ultraviolet solar index. *Oncol Lett* [Internet]. 2012 [cited 2022 Apr 11];3(4):893–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22741013/>.
 13. Castaño E, Comunión A, Arias D, Miñano R, Romero A, Borbujo J. Tratamiento de queilitis actínicas con terapia fotodinámica. [Treatment of actinic cheilitis with

- photodynamic therapy]. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2009 [cited 2022 Apr 11];100(10):895–8. Available from: <https://www.actasdermo.org/es-tratamiento-queilitis-actinicas-con-terapia-articulo-S0001731009729199>. Spanish.
14. Mello FW, Miguel AFP, Dutra KL, Porporatti AL, Warnakulasuriya S, Guerra ENS, et al. Prevalence of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med* [Internet]. 2018;47(7):633–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jop.12726>
 15. Coutinho RCS, Santos AFD, Costa JG da, Vanderlei AD. Sun exposure, skin lesions and vitamin D production: evaluation in a population of fishermen. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2019;94(3):279–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20197201>.
 16. Guil PMP. Parámetros de riesgo de la queilitis actínica crónica. [Risk parameters for chronic actinic cheilitis]. [Internet]. [Granada]: Universidad de Granada ; 2009. Disponible en: <https://hera.ugr.es/tesisugr/18093735.pdf>. Spanish.
 17. Silbernagl & Despopulos. Fisiología [Physiology]. España: Panamerica; 2007. Spanish.
 18. de Freitas M da CA, Ramalho LMP, Xavier FCA, Moreira ALG, Reis SRA. p53 and MDM2 protein expression in actinic cheilitis. *J Appl Oral Sci* [Internet]. 2008;16(6):414–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/s1678-7757200800060001113>.
 19. Nicolau SG, Baelus L. Chronic actinic cheilitis and cancer of the lower lip. *Br J Dermatol* [Internet]. 1964 [citado el 8 de mayo de 2022];76(6):278–89. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14154810/>
 20. Marín D, del Pozo A. Fototipos cutáneos. Conceptos generales. Skin phototypes. General concepts]. *Offarm* [Internet]. 2005 [cited 2022 Apr 11];24(5):136–7. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-fototipos-cutaneos-conceptos-generales-13074483>. Spanish.

21. Nicolini S, Ascorra C, Guzman C, Latife AV. Actinic cheilitis in Quinta fishing workers: prevalence and associated histopathological aspects. *Odontol Chil* [Internet]. 1989 [citado el 8 de mayo de 2022];37(1):169–74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2641953/>
22. Martins-Filho PRS, Da Silva LCF, Piva MR. The prevalence of actinic cheilitis in farmers in a semi-arid northeastern region of Brazil: Prevalence of actinic cheilitis in farmers. *Int J Dermatol* [Internet]. 2011 [citado el 8 de mayo de 2022];50(9):1109–14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22126872/>
23. Lucena IM de, Santos I da S, Daroit NB, Salgueiro AP, Cavagni J, Haas AN, et al. Sun protection as a protective factor for actinic cheilitis: Cross-sectional population-based study. *Oral Dis* [Internet]. 2021 [citado el 8 de mayo de 2022];(odi.13837). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33751725/>
24. Boza YV, Dds O, Rojas IG. Elastosis en la queilitis actínica. Revisión de literatura. [Elastosis in Actinic Cheilitis. Literature Review]. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/odovtos/v20n2/2215-3411-odovtos-20-02-51.pdf>. Spanish.
25. Odell EW, Cawson RA. Oral pathology and oral medicine. Ninth edition. United Kingdom: Elsevier; 2017. 336 p.
26. Beiner MC. Actualización sobre Queilitis Actínica. [Update on Actinic cheilitis]. *Vis.dent.* 2019;28–32. Spanish.
27. Análisis del perfil clínico del paciente portador de queilitis actínica: importancia para el diagnóstico. [Analysis of the clinical profile of the patient with actinic cheilitis: diagnostic significance]. [Internet]. *Actaodontologica.com*. [citado el 8 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.actaodontologica.com/ediciones/2010/3/art-2/>. Spanish.
28. Boza Oreamuno YV. Carcinoma oral de células escamosas: Reporte de caso y revisión de literatura. [Oral squamous cell carcinoma: Case report and literature review]. *ODOVTOS-Int.* 2016;18(2016):5631-607. Spanish.

29. Carvalho GAO, Souza JR de, Câmara JVF, Ribeiro A de OP, Pierote JJA. Aspectos clínicos, histopatológicos e tratamento de pacientes diagnosticados com queilite actínica: revisão de literatura. [Clinical and histopathological aspects and treatment of patients diagnosed with actinic cheilitis: a literature review]. *Res Soc Dev* [Internet]. 2020;9(7):e557974407. Available from: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i7.4407>. Portuguese.
30. Del Pino L, Poleo L, Jiménez L, Ball E, Sardi J, Morante NV. A. Bermellectomía clásica como tratamiento de queilitis actínica. [Classical vermellectomy as a treatment for actinic cheilitis]. *DermatolVenez*. 2019;59–62. Spanish.
31. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* [Internet]. 2009;6(7):e1000097. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>.
32. Jbi.global. [cited 2022 Apr 11]. Available from: https://jbi.global/sites/default/files/2019-05/JBI_Critical_Appraisal-Checklist_for_Prevalence_Studies2017_0.pdf.
33. Munn Z, Moola S, Lisy K, Riitano D, Tufanaru C. Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and incidence data. *Int J Evid Based Healthc*. 2015;13(3):147–153.
34. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JP, Rothstein HR (2010) A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Res Synth Methods* 1: 97–111. <https://doi.org/10.1002/jrsm.12>.
35. Rossoe EWT, Tebcherani AJ, Sittart JA, Pires MC. Actinic cheilitis: aesthetic and functional comparative evaluation of vermilionectomy using the classic and W-plasty techniques. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2011 [cited 2022 Apr 10];86(1):65–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21437524/>.
36. Sotiriou E, Lallas A, Goussi C, Apalla Z, Trigoni A, Chovarda E, et al. Sequential use of photodynamic therapy and imiquimod 5% cream for the treatment of actinic cheilitis: a

- 12-month follow-up study: Sequential use of PDT and imiquimod for actinic cheilitis. *Br J Dermatol* [Internet]. 2011 [cited 2022 Apr 10];165(4):888–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21916880/>.
37. Lima G da S, Silva GF da, Gomes APN, de Araújo LMA, Salum FG. Diclofenac in hyaluronic acid gel: an alternative treatment for actinic cheilitis. *J Appl Oral Sci* [Internet]. 2010 [cited 2022 Apr 10];18(5):533–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21085813/>.
38. Sotiriou E, Apalla Z, Chovarda E, Panagiotidou D, Ioannides D. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid in actinic cheilitis: an 18-month clinical and histological follow-up: Photodynamic therapy for actinic cheilitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2010 [cited 2022 Apr 10];24(8):916–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20028448/>.
39. Markopoulos A, Albanidou-Farmaki E, Kayavis I. Actinic cheilitis: clinical and pathologic characteristics in 65 cases. *Oral Dis* [Internet]. 2004 [cited 2022 Apr 10];10(4):212–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15196142/>.
40. Robinson JK. Actinic cheilitis. A prospective study comparing four treatment methods. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 1989 [cited 2022 Apr 10];115(7):848–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2736096/>.
41. Zelickson BD, Roenigk RK. Actinic cheilitis. Treatment with the carbon dioxide laser. *Cancer* [Internet]. 1990 [cited 2022 Apr 10];65(6):1307–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2106386/>.
42. Andreadis D, Pavlou A-M, Vakirlis E, Anagnostou E, Vrani F, Pouloupoulos A, et al. Daylight photodynamic therapy for the management of actinic cheilitis. *Arch Derm Res* [Internet]. 2020 [cited 2022 Apr 10];312(10):731–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32266532/>.

43. Armenores P, James CL, Walker PC, Huilgol SC. Treatment of actinic cheilitis with the Er:YAG laser. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2010 [cited 2022 Apr 10];63(4):642–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20846565/>.
44. Choi SH, Kim KH, Song K-H. Efficacy of ablative fractional laser-assisted photodynamic therapy for the treatment of actinic cheilitis: 12-month follow-up results of a prospective, randomized, comparative trial. *Br J Dermatol* [Internet]. 2015 [cited 2022 Apr 10];173(1):184–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25400009/>.
45. Fai D, Romano I, Cassano N, Vena GA. Methyl-aminolevulinate photodynamic therapy for the treatment of actinic cheilitis: a retrospective evaluation of 29 patients. *G Ital Dermatol Venereol* [Internet]. 2012 [cited 2022 Apr 10];147(1):99–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22370573/>.
46. Castiñeiras I, Del Pozo J, Mazaira M, Rodríguez-Lojo R, Fonseca E. Actinic cheilitis: evolution to squamous cell carcinoma after carbon dioxide laser vaporization. A study of 43 cases. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2010 [cited 2022 Apr 10];21(1):49–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19418331>.
47. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
48. Chaves YN, Torezan LA, Lourenço SV, Neto CF. Evaluation of the efficacy of photodynamic therapy for the treatment of actinic cheilitis. *Photodermatology Photoimmunology and Photomedicine*. 2017;33(1):14-21
49. Cloitre A, Rosa RW, Arrive E, Fricain J-C. Outcome of CO2 laser vaporization for oral potentially malignant disorders treatment. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2018;23(2):e237.

50. Husein-ElAhmed H, Almazan- Fernandez FM, Husein-ElAhmed S. Ingenol mebutate versus imiquimod versus diclofenac for actinic cheilitis: a 6- month follow-up clinical study. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2019;44(2):231-4 .
51. Satorres Nieto M, Gargallo Albiol J, Gay Escoda C. Surgical management of actinic cheilitis. *Medicina oral : organo oficial de la Sociedad Espanola de Medicina Oral y de la Academia Iberoamericana de Patologia y Medicina Bucal*. 2001;6(3):205-17
52. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol [Internet]*. 2021;74(9):790–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016>
53. Dancyger A, Heard V, Huang B, Suley C, Tang D, Ariyawardana A. Malignant transformation of actinic cheilitis: A systematic review of observational studies. *J Investig Clin Dent [Internet]*. 2018;9(4):e12343. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jicd.12343>
54. Giuliani M, Troiano G, Cordaro M, Corsalini M, Gioco G, Lo Muzio L, et al. Rate of malignant transformation of oral lichen planus: A systematic review. *Oral Dis [Internet]*. 2019;25(3):693–709. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/odi.12885>
55. Offen E, Allison JR. What is the malignant transformation potential of oral lichen planus? *Evid Based Dent [Internet]*. 2022;23(1):36–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41432-022-0240-4>
56. Aguirre-Urizar JM, Lafuente-Ibáñez de Mendoza I, Warnakulasuriya S. Malignant transformation of oral leukoplakia: Systematic review and meta-analysis of the last 5 years. *Oral Dis [Internet]*. 2021;27(8):1881–95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/odi.13810>
57. Ramos-García P, González-Moles MÁ, Mello FW, Bagan JV, Warnakulasuriya S. Malignant transformation of oral proliferative verrucous leukoplakia: A systematic review

- and meta-analysis. *Oral Dis* [Internet]. 2021;27(8):1896–907. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/odi.13831>
58. Palaia G, Bellisario A, Pampena R, Pippi R, Romeo U. Oral proliferative verrucous leukoplakia: Progression to malignancy and clinical implications. Systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021;13(16):4085. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers13164085>
59. Sarmiento S, Miguel C, Queiroz MC, Godoy LM, Silveira GP. Actinic cheilitis: clinicopathologic profile and association with degree of dysplasia. *Int J Dermatol*. 2014;53:466–72.
60. Cloitre A, Rosa R-W, Arrive E, Fricain J-C. Outcome of CO2 laser vaporization for oral potentially malignant disorders treatment. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [Internet]. 2018;23(2):e237–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.4317/medoral.21984>.

ANEXOS

Anexo 1: Tabla 4: Lista de verificación.

Sección/tema	Ítem	Lista de verificación	Presente en página
Título			1
Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática, meta- análisis o ambos.	1
Resumen			11
Resumen Estructurado	2	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la revisión sistemática.	11
Introducción			15
Justificación	3	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema.	27
Objetivos	4	Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS).	28
Métodos			29

Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al se pueda acceder (por ejemplo, dirección web) y si está disponible la información sobre el registro, incluyendo su número de registro.	29
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y de las características (por ejemplo, años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación.	29
Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos y períodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada.	29-30
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados de tal forma que pueda ser reproducible.	29-30
Selección de los estudios	9	Especificar el proceso de selección de los estudios (por ejemplo, el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando sea pertinente, incluidos en el meta-análisis).	30-31

Proceso de recopilación de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ejemplo, formularios dirigidos, por duplicado y de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores.	31
Lista de datos	11	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho.	29
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos.	31
Medidas de resumen	13	Especificar las principales medidas de resumen (por ejemplo, razón de riesgos o diferencia de medias).	31
Síntesis de resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, si se hiciera, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I^2) para cada meta- análisis.	33

Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación o comunicación selectiva).	31
Análisis adicionales	16	Describir los métodos adicionales de análisis (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión), si se hiciera, indicar cuáles fueron especificados previamente.	32
Resultados			33-39
Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo.	34
Características de los estudios	18	Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño, PICOS y duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas.	35
Riesgo de sesgo en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12).	35

Resultado de los estudios individuales	20	Para cada resultado considerado para cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (forest plot).	37
Síntesis de los resultados	21	Presentar resultados de todos los meta-análisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia.	39
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15).	38
Análisis adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión [ver ítem 16])	39
Discusión			40-45
Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ejemplo, proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud).	40

Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ejemplo, riesgo de sesgo) y de la revisión (por ejemplo, obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva).	44
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias así como las implicaciones para la futura investigación.	46
Financiación			N/P
Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos (por ejemplo, aporte de los datos), así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática.	N/P

Anexo 2: Cronograma de elaboración TFG

	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio
Fase de documentación	Elección del tema									
	Lectura de documentos									
Fase conceptual	Portada, índice y agradecimientos									
	Resumen e introducción									
	Marco teórico									
	Justificación y pregunta de partida									
	Objetivos									
Fase metodológica	Búsqueda piloto									
	Estrategia de búsqueda									
	Definición de criterios									
	Análisis de artículos									
	Estudio estadístico									
Discusión										
Conclusión										
Referencias bibliográficas										
Anexos										
Autoevaluación										
Tutorías										
Entrega										
Defensa del trabajo										

Anexo 3: Tabla 5. Datos de los artículos seleccionados.

[illegible]

[illegible]

Anexo 4: The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews: Checklist for Prevalence Studies.



JBI Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalence Data

Reviewer_____Date_____

Author _____Year_____Record Number_____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Was the sample frame appropriate to address the target population?	☐	☐	☐	☐
2. Were study participants sampled in an appropriate way?	☐	☐	☐	☐
3. Was the sample size adequate?	☐	☐	☐	☐
4. Were the study subjects and the setting described in detail?	☐	☐	☐	☐
5. Was the data analysis conducted with sufficient coverage of the identified sample?	☐	☐	☐	☐
6. Were valid methods used for the identification of the condition?	☐	☐	☐	☐
7. Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants?	☐	☐	☐	☐
8. Was there appropriate statistical analysis?	☐	☐	☐	☐
9. Was the response rate adequate, and if not, was the low response rate managed appropriately?	☐	☐	☐	☐

Overall appraisal: Include ☐ Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion)



JBI Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalence Data

How to cite: Munn Z, Moola S, Lisy K, Riitano D, Tufanaru C. Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and incidence data. *Int J Evid Based Healthc.* 2015;13(3):147–153.

Answers: Yes, No, Unclear or Not/Applicable

1. Was the sample frame appropriate to address the target population?

This question relies upon knowledge of the broader characteristics of the population of interest and the geographical area. If the study is of women with breast cancer, knowledge of at least the characteristics, demographics and medical history is needed. The term “target population” should not be taken to infer every individual from everywhere or with similar disease or exposure characteristics. Instead, give consideration to specific population characteristics in the study, including age range, gender, morbidities, medications, and other potentially influential factors. For example, a sample frame may not be appropriate to address the target population if a certain group has been used (such as those working for one organisation, or one profession) and the results then inferred to the target population (i.e. working adults). A sample frame may be appropriate when it includes almost all the members of the target population (i.e. a census, or a complete list of participants or complete registry data).

2. Were study participants recruited in an appropriate way?

Studies may report random sampling from a population, and the methods section should report how sampling was performed. Random probabilistic sampling from a defined subset of the population (sample frame) should be employed in most cases, however, random probabilistic sampling is not needed when everyone in the sampling frame will be included/ analysed. For example, reporting on all the data from a good census is appropriate as a good census will identify everybody. When using cluster sampling, such as a random sample of villages within a region, the methods need to be clearly stated as the precision of the final prevalence estimate incorporates the clustering effect. Convenience samples, such as a street survey or interviewing lots of people at a public gatherings are not considered to provide a representative sample of the base population.

4. Were the study subjects and setting described in detail?

Certain diseases or conditions vary in prevalence across different geographic regions and populations (e.g. Women vs. Men, sociodemographic variables between countries). The study sample should be described in sufficient detail so that other researchers can determine if it is comparable to the population of interest to them.

5. Was data analysis conducted with sufficient coverage of the identified sample?

Coverage bias can occur when not all subgroups of the identified sample respond at the same rate. For instance, you may have a very high response rate overall for your study, but the response rate for a certain subgroup (i.e. older adults) may be quite low.

6. Were valid methods used for the identification of the condition?

Here we are looking for measurement or classification bias. Many health problems are not easily diagnosed or defined and some measures may not be capable of including or excluding appropriate levels or stages of the health problem. If the outcomes were assessed based on existing definitions or diagnostic criteria, then the answer to this question is likely to be yes. If the outcomes were assessed using observer reported, or self-reported scales, the risk of over- or under-reporting is increased, and objectivity is compromised. Importantly, determine if the measurement tools used were validated instruments as this has a significant impact on outcome assessment validity.

7. Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants?

Considerable judgment is required to determine the presence of some health outcomes. Having established the validity of the outcome measurement instrument (see item 6 of this scale), it is important to establish how the measurement was conducted. Were those involved in collecting data trained or educated in the use of the instrument/s? If there was more than one data collector, were they similar in terms of level of education, clinical or research experience, or level of responsibility in the piece of research being appraised? When there was more than one observer or collector, was there comparison of results from across the observers? Was the condition measured in the same way for all participants?



3. Was the sample size adequate?

The larger the sample, the narrower will be the confidence interval around the prevalence estimate, making the results more precise. An adequate sample size is important to ensure good precision of the final estimate. Ideally we are looking for evidence that the authors conducted a sample size calculation to determine an adequate sample size. This will estimate how many subjects are needed to produce a reliable estimate of the measure(s) of interest. For conditions with a low prevalence, a larger sample size is needed. Also consider sample sizes for subgroup (or characteristics) analyses, and whether these are appropriate. Sometimes, the study will be large enough (as in large national surveys) whereby a sample size calculation is not required. In these cases, sample size can be considered adequate.

When there is no sample size calculation and it is not a large national survey, the reviewers may consider conducting their own sample size analysis using the following formula: (Naing et al. 2006, Daniel 1999)

$$n = \frac{Z^2 P(1-P)}{d^2}$$

d²

Where:

n = sample size

Z = Z statistic for a level of confidence

P = Expected prevalence or proportion (in proportion of one; if 20%, P = 0.2)

d = precision (in proportion of one; if 5%, d=0.05)

Ref:

Naing L, Winn T, Rusli BN. Practical issues in calculating the sample size for prevalence studies Archives of Orofacial Sciences. 2006;1:9-14.

Daniel WW. Biostatistics: A Foundation for Analysis in the Health Sciences.

Edition. 7th ed. New York: John Wiley & Sons. 1999.

8. Was there appropriate statistical analysis?

Importantly, the numerator and denominator should be clearly reported, and percentages should be given with confidence intervals. The methods section should be detailed enough for reviewers to identify the analytical technique used and how specific variables were measured. Additionally, it is also important to assess the appropriateness of the analytical strategy in terms of the assumptions associated with the approach as differing methods of analysis are based on differing assumptions about the data and how it will respond.

9. Was the response rate adequate, and if not, was the low response rate managed appropriately?

A large number of dropouts, refusals or “not founds” amongst selected subjects may diminish a study’s validity, as can a low response rates for survey studies. The authors should clearly discuss the response rate and any reasons for non-response and compare persons in the study to those not in the study, particularly with regards to their socio-demographic characteristics. If reasons for non-response appear to be unrelated to the outcome measured and the characteristics of non-responders are comparable to those who do respond in the study (addressed in question 5, coverage bias), the researchers may be able to justify a more modest response rate.

Anexo 5: Resultados del checklist of JBI for Prevalence Studies.

Castiñeiras I, Del Pozo J, Mazaira M, Rodríguez- Lojo R, Fonseca E. Actinic cheilitis: evolution to squamous cell carcinoma after carbon dioxide laser vaporization. A study of 43 cases. J Dermatolog Treat. 2010;21(1):49-53

	Yes	No	Unclear	Not applicable
Was the sample frame appropriate to address the target population?	X			
Were study participants sampled in an appropriate way?	X			
Was the sample size adequate?	X			
Were the study subjects and the setting described in detail?		X		
Was the data analysis conducted with sufficient coverage of the identified sample?	X			
Were valid methods used for the identification of the condition?	X			
Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants?	X			
Was there appropriate statistical analysis?	X			
Was the response rate adequate, and if not, was the low response rate managed appropriately?		X		
Inclusion/ Exclusion/ Seek further info	Included			

Husein-ElAhmed H, Almazan- Fernandez FM, Husein-ElAhmed S. Ingenol mebutate versus imiquimod versus diclofenac for actinic cheilitis: a 6-month follow-up clinical study. Clinical and Experimental Dermatology. 2019;44(2):231-4 .

	Yes	No	Unclear	Not applicable
Was the sample frame appropriate to address the target population?	X			
Were study participants sampled in an appropriate way?	X			
Was the sample size adequate?	X			
Were the study subjects and the setting described in detail?		X		
Was the data analysis conducted with sufficient coverage of the identified sample?	X			
Were valid methods used for the identification of the condition?	X			
Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants?	X			
Was there appropriate statistical analysis?	X			
Was the response rate adequate, and if not, was the low response rate managed appropriately?			X	
Inclusion/ Exclusion/ Seek further info	After We've being seeking further information and seing he doesn't have enough time of follow-up as well: Excluded.			

Choi SH, Kim KH, Song KH. Efficacy of ablative fractional laser- assisted photodynamic therapy for the treatment of actinic cheilitis: 12-month follow-up results of a prospective, randomized, comparative trial. British Journal of Dermatology. 2015;173(1):184- 91.

	Yes	No	Unclear	Not applicable
Was the sample frame appropriate to address the target population?	X			
Were study participants sampled in an appropriate way?	X			
Was the sample size adequate?	X			
Were the study subjects and the setting described in detail?	X			
Was the data analysis conducted with sufficient coverage of the identified sample?	X			
Were valid methods used for the identification of the condition?	X			
Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants?	X			
Was there appropriate statistical analysis?	X			
Was the response rate adequate, and if not, was the low response rate managed appropriately?	X			
Inclusion/ Exclusion/ Seek further info	Included			

Armenores P, James CL, Walker PC, Huilgol SC. Treatment of actinic cheilitis with the Er: YAG laser. Journal of the American Academy of Dermatology. 2010;63(4):642-6 .

	Yes	No	Unclear	Not applicable
Was the sample frame appropriate to address the target population?	X			
Were study participants sampled in an appropriate way?	X			
Was the sample size adequate?	X			
Were the study subjects and the setting described in detail?	X			
Was the data analysis conducted with sufficient coverage of the identified sample?	X			
Were valid methods used for the identification of the condition?	X			
Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants?	X			
Was there appropriate statistical analysis?	X			
Was the response rate adequate, and if not, was the low response rate managed appropriately?			X	
Inclusion/ Exclusion/ Seek further info	After We've being seeking further information: Inclusion			

Chaves YN, Torezan LA, Lourenço SV, Neto CF. Evaluation of the efficacy of photodynamic therapy for the treatment of actinic cheilitis. Photodermatol gy Photoimmunol gy and Photomedicine. 2017;33(1):14-21

	Yes	No	Unclear	Not applicable
Was the sample frame appropriate to address the target population?	X			
Were study participants sampled in an appropriate way?	X			
Was the sample size adequate?	X			
Were the study subjects and the setting described in detail?	X			
Was the data analysis conducted with sufficient coverage of the identified sample?	X			
Were valid methods used for the identification of the condition?	X			
Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants?	X			
Was there appropriate statistical analysis?	X			
Was the response rate adequate, and if not, was the low response rate managed appropriately?		X		
Inclusion/ Exclusion/ Seek further info	Excluded: not enough time follow-up			

Markopoulos A, Albanidou-Farmaki E, Kayavis I. Actinic cheilitis: clinical and pathologic characteristics in 65 cases. Oral Dis [Internet]. 2004 [cited 2022 Apr 10];10(4):212–6.

	Yes	No	Unclear	Not applicable
Was the sample frame appropriate to address the target population?	X			
Were study participants sampled in an appropriate way?	X			
Was the sample size adequate?	X			
Were the study subjects and the setting described in detail?		X		
Was the data analysis conducted with sufficient coverage of the identified sample?	X			
Were valid methods used for the identification of the condition?	X			
Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants?	X			
Was there appropriate statistical analysis?	X			
Was the response rate adequate, and if not, was the low response rate managed appropriately?	X			
Inclusion/ Exclusion/ Seek further info	Included			

Andreadis D, Pavlou AM, Vakirlis E, Anagnostou E, Vrani F, Pouloupoulos A, et al. Daylight photodynamic therapy for the management of actinic cheilitis. Archives of Dermatological Research. 2020;312(10):73 1-7.

	Yes	No	Unclear	Not applicable
Was the sample frame appropriate to address the target population?	X			
Were study participants sampled in an appropriate way?	X			
Was the sample size adequate?	X			
Were the study subjects and the setting described in detail?		X		
Was the data analysis conducted with sufficient coverage of the identified sample?	X			
Were valid methods used for the identification of the condition?	X			
Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants?	X			
Was there appropriate statistical analysis?	X			
Was the response rate adequate, and if not, was the low response rate managed appropriately?			X	
Inclusion/ Exclusion/ Seek further info	After We've being seeking further information: Inclusion			

Robinson JK. Actinic cheilitis. A prospective study comparing four treatment methods. Arch Otolaryngol Head Neck Surg [Internet]. 1989 [cited 2022 Mar 13];115(7):848– 52.

	Yes	No	Unclear	Not applicable
Was the sample frame appropriate to address the target population?	X			
Were study participants sampled in an appropriate way?	X			
Was the sample size adequate?	X			
Were the study subjects and the setting described in detail?		X		
Was the data analysis conducted with sufficient coverage of the identified sample?	X			
Were valid methods used for the identification of the condition?	X			
Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants?	X			
Was there appropriate statistical analysis?	X			
Was the response rate adequate, and if not, was the low response rate managed appropriately?	X			
Inclusion/ Exclusion/ Seek further info	Included			

Roscoe EWT, Tebcherani AJ, Sittart JA, Pires MC. Actinic cheilitis: Aesthetic and functional comparative evaluation of vermilionectomy using the classic and W-plasty techniques. Anais Brasileiros de Dermatologia. 2011;86(1):65-73

	Yes	No	Unclear	Not applicable
Was the sample frame appropriate to address the target population?	X			
Were study participants sampled in an appropriate way?	X			
Was the sample size adequate?	X			
Were the study subjects and the setting described in detail?		X		
Was the data analysis conducted with sufficient coverage of the identified sample?	X			
Were valid methods used for the identification of the condition?	X			
Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants?	X			
Was there appropriate statistical analysis?	X			
Was the response rate adequate, and if not, was the low response rate managed appropriately?	X			
Inclusion/ Exclusion/ Seek further info	Included			

Sotiriou E, Lallas A, Goussi C, Apalla Z, Trigoni A, Chovarda E, et al. Sequential use of photodynamic therapy and imiquimod5% cream for the treatment of actinic cheilitis: a 12-month follow-up study. British Journal of Dermatology. 2011;165(4):888- 92

	Yes	No	Unclear	Not applicable
Was the sample frame appropriate to address the target population?	X			
Were study participants sampled in an appropriate way?	X			
Was the sample size adequate?	X			
Were the study subjects and the setting described in detail?	X			
Was the data analysis conducted with sufficient coverage of the identified sample?	X			
Were valid methods used for the identification of the condition?	X			
Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants?	X			
Was there appropriate statistical analysis?	X			
Was the response rate adequate, and if not, was the low response rate managed appropriately?	X			
Inclusion/ Exclusion/ Seek further info	Included			

Zelickson BD, Roenigk RK. Actinic cheilitis. Treatment with the carbon dioxide laser. Cancer. 1990;65(6):1307- 11.

	Yes	No	Unclear	Not applicable
Was the sample frame appropriate to address the target population?	X			
Were study participants sampled in an appropriate way?	X			
Was the sample size adequate?	X			
Were the study subjects and the setting described in detail?		X		
Was the data analysis conducted with sufficient coverage of the identified sample?	X			
Were valid methods used for the identification of the condition?	X			
Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants?	X			
Was there appropriate statistical analysis?	X			
Was the response rate adequate, and if not, was the low response rate managed appropriately?		X		
Inclusion/ Exclusion/ Seek further info	Included			

Lima Gda, S., Silva, G.F., Gomes, A.P., de Araújo, L.M., Salum, F.G. (2010). Diclofenac in hyaluronic acid gel: an alternative treatment for actinic cheilitis. Journal of Applied Oral Science. 18(5), 533-7. 20. Markopoulos A, Albanidou- Farmaki E, Kayavis I. Actinic cheilitis: clinical and pathologic characteristics in 65 cases. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. 2003;96(3):293.

	Yes	No	Unclear	Not applicable
Was the sample frame appropriate to address the target population?	X			
Were study participants sampled in an appropriate way?	X			
Was the sample size adequate?	X			
Were the study subjects and the setting described in detail?	X			
Was the data analysis conducted with sufficient coverage of the identified sample?	X			
Were valid methods used for the identification of the condition?	X			
Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants?	X			
Was there appropriate statistical analysis?	X			
Was the response rate adequate, and if not, was the low response rate managed appropriately?		X		
Inclusion/ Exclusion/ Seek further info	Included			

Sotiriou E, Apalla Z, Chovarda E, Panagiotidou D, Ioannides D. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid in actinic cheilitis: an 18-month clinical and histological follow-up: Photodynamic therapy for actinic cheilitis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010; 24(8):916–20.

	Yes	No	Unclear	Not applicable
Was the sample frame appropriate to address the target population?	X			
Were study participants sampled in an appropriate way?	X			
Was the sample size adequate?	X			
Were the study subjects and the setting described in detail?	X			
Was the data analysis conducted with sufficient coverage of the identified sample?	X			
Were valid methods used for the identification of the condition?	X			
Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants?	X			
Was there appropriate statistical analysis?	X			
Was the response rate adequate, and if not, was the low response rate managed appropriately?	X			
Inclusion/ Exclusion/ Seek further info	Included			

Satorres Nieto M, Gargallo Albiol J, Gay Escoda C. Surgical management of actinic cheilitis. Medicina oral : organo oficial de la Sociedad Española de Medicina Oral y de la Academia Iberoamericana de Patología y Medicina Bucal. 2001;6(3):205-17

	Yes	No	Unclear	Not applicable
Was the sample frame appropriate to address the target population?	X			
Were study participants sampled in an appropriate way?	X			
Was the sample size adequate?	X			
Were the study subjects and the setting described in detail?	X			
Was the data analysis conducted with sufficient coverage of the identified sample?	X			
Were valid methods used for the identification of the condition?	X			
Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants?	X			
Was there appropriate statistical analysis?	X			
Was the response rate adequate, and if not, was the low response rate managed appropriately?		X		
Inclusion/ Exclusion/ Seek further info	Excluded: not enough time follow-up			

Fai, D., Romano, I., Cassano, N., Vena, G.A. (2012). Methyl- aminolevulinate photodynamic therapy for the treatment of actinic cheilitis: a retrospective evaluation of 29 patients. Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia, 147(1),

	Yes	No	Unclear	Not applicable
Was the sample frame appropriate to address the target population?	X			
Were study participants sampled in an appropriate way?	X			
Was the sample size adequate?	X			
Were the study subjects and the setting described in detail?		X		
Was the data analysis conducted with sufficient coverage of the identified sample?	X			
Were valid methods used for the identification of the condition?	X			
Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants?	X			
Was there appropriate statistical analysis?	X			
Was the response rate adequate, and if not, was the low response rate managed appropriately?	X			
Inclusion/ Exclusion/ Seek further info	Included			

