

Alteraciones Genotóxicas, Citotóxicas e Inflamatorias de la Mucosa Oral Causadas por el Uso de Cigarrillos Electrónicos: Revisión Sistemática de la Literatura

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2026v72n3.5536ES>

Alterações Genotóxicas, Citotóxicas e Inflamatórias da Mucosa Oral Induzidas pelo Uso de Cigarro Eletrônico: Revisão Sistemática da Literatura

Genotoxic, Cytotoxic, and Inflammatory Alterations of the Oral Mucosa Caused by the Use of Electronic Cigarettes: Literature Systematic Review

Thiago Queiroz Moreira¹; Maria Isabel Domingo Santos²; Beatriz Reberte Miyagui³; Isabela Hatisuka de Carvalho⁴; Isabela Maria Lisboa da Silva⁵; Nayara Bezerra de Assis⁶; Fernanda Salgueiredo Giudice⁷; Janaina Pereira Dina Torelli⁸; Veronica Quispe Yujra⁹

RESUMEN

Introducción: El aumento del uso de cigarrillos electrónicos (vapeadores) se ha identificado como un nuevo problema de salud pública. **Objetivo:** Identificar evidencias sobre los efectos del vapeo en el daño celular y tisular, así como las vías carcinogénicas relacionadas con el cáncer de cabeza y cuello y el cáncer oral. **Método:** Revisión sistemática con búsqueda en las bases de datos PubMed, LILACS, SciELO y Cochrane, dentro del período de diez años (2014-2024). Los descriptores fueron: *e-cigarrillos*, *vaping*, *oral cancer*, *squamous carcinoma* e *head & neck cancer*. Se incluyeron y analizaron catorce estudios originales *in vitro* e *in vivo* que investigaron alteraciones a nivel molecular y clínico derivadas de la exposición y el consumo de vapeadores. Los estudios se clasificaron según el riesgo de sesgo mediante las herramientas OHAT y ROBINS-E. **Resultados:** Los hallazgos se agruparon según el predominio de efectos genotóxicos y citotóxicos, así como alteraciones en las vías inflamatorias, la progresión celular y las lesiones tisulares en la mucosa oral. Los resultados *in vitro* e *in vivo* mostraron daños en el ADN, formación de micronúcleos, reducción de la viabilidad celular, aumento de LDH y ROS, activación de vías oncogénicas como NF-κB y STAT3, y vías inflamatorias (aumento de interleucinas) y vías de progresión (fenotipo de transición epitelio-mesénquimal). **Conclusión:** En conjunto, los hallazgos demuestran que los cigarrillos electrónicos son capaces de activar vías carcinogénicas en células de cabeza y cuello y mucosa oral, además de activar y acelerar procesos inflamatorios, creando un microambiente favorable para la iniciación, promoción y progresión neoplásica, y reforzando la necesidad de realizar más estudios clínicos e investigar las vías específicas de este agente.

Palabras clave: Sistemas Electrónicos de Liberación de Nicotina; Genotoxicidad; Carcinogénesis; Inflamación; Neoplasias de la Boca.

RESUMO

Introdução: O aumento do uso de cigarros eletrônicos (*vapes*) tem sido apontado como um novo problema de saúde pública. **Objetivo:** Identificar evidências sobre efeitos do *vape* no estabelecimento de danos celulares e teciduais, e identificar vias carcinogênicas relacionadas ao câncer de cabeça e pescoço e câncer bucal. **Método:** Revisão sistemática, nas bases de dados PubMed, LILACS, SciELO e Cochrane, com recorte temporal de dez anos (2014-2024). Os descritores foram: *e-cigarrillos*, *vaping*, *oral cancer*, *squamous carcinoma* e *head & neck cancer*, sendo incluídos e analisados 14 estudos originais *in vitro* e *in vivo*, que investigaram alterações em nível molecular e clínico decorrentes da exposição e consumo dos *vapes*. Os estudos foram classificados conforme o risco de vies pelas ferramentas OHAT e ROBINS-E. **Resultados:** Os achados foram agrupados pela predominância dos efeitos genotóxicos, citotóxicos e de alterações de vias inflamatórias e de progressão de células e lesões teciduais de mucosa oral. Os resultados *in vitro* e *in vivo* evidenciaram danos ao DNA, formação de micronúcleos, redução da viabilidade celular, aumento de LDH e ROS, ativação de vias oncogênicas como NF-κB e STAT3 e de vias inflamatórias (aumento de interleucinas) e de progressão (fenótipo de transição epitelio-mesénquimal). **Conclusão:** Em conjunto, os achados demonstram que *vapes* são capazes de ativar vias carcinogênicas de células de cabeça e pescoço e da mucosa oral, além de ativar e acelerar quadros inflamatórios, configurando um microambiente favorável à iniciação, à promoção e à progressão neoplásica e reforçando a necessidade de mais estudos clínicos e investigação de vias próprias ao agente.

Palavras-chave: Sistemas Eletrônicos de Liberação de Nicotina; Genotoxicidade; Carcinogênese; Inflamação; Neoplasias Buciais.

ABSTRACT

Introduction: The increased use of electronic cigarettes (vapes) has been identified as a new public health problem. **Objective:** To find evidence on the effects of vaping on the establishment of cellular and tissue damage and to identify carcinogenic pathways related to head and neck cancer and oral cancer. **Method:** Systematic review research in the PubMed, LILACS, SciELO, and Cochrane databases, with a ten-year time frame (2014-2024). Descriptors: *e-cigarettes*, *vaping*, *oral cancer*, *squamous carcinoma*, and *head & neck cancer*. Fourteen original *in vitro* and *in vivo* studies that investigated alterations at the molecular and clinical level resulting from exposure to and consumption of vapes were included and analyzed. The studies were classified according to the risk of bias using the OHAT and ROBINS-E tools. **Results:** Findings were grouped by the predominance of genotoxic and cytotoxic effects, as well as alterations in inflammatory pathways and cell progression and tissue lesions in the oral mucosa. *In vitro* and *in vivo* results showed DNA damage, micronucleus formation, reduced cell viability, increased LDH and ROS, activation of oncogenic pathways such as NF-κB and STAT3, and inflammatory pathways (increased interleukins) and progression pathways (epithelial-mesenchymal transition phenotype). **Conclusion:** Together, the findings demonstrate that vapes are capable of activating carcinogenic pathways in head and neck cells and oral mucosa. In addition, we consider activating and accelerating inflammatory processes, creating a microenvironment favorable to neoplastic initiation, promotion, and progression. These findings highlight the need for more robust clinical studies and mechanistic investigations focused on agent-specific pathways.

Key words: Electronic Nicotine Delivery Systems; Genotoxicity; Carcinogenesis; Inflammation; Mouth Neoplasms.

¹⁻⁹Faculdade Santa Marcelina (FASM). São Paulo (SP), Brasil.

¹E-mail: thiagomoreira.ads@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0005-5229-6530>

²E-mail: mariadomingo996@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0005-6695-109X>

³E-mail: beatrixrebertemiyagui@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0000-8635-3744>

⁴E-mail: isabela.hatisuka@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0000-5881-8794>

⁵E-mail: isabela_silva@aluno.santamarcelina.edu.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0001-0357-1744>

⁶E-mail: nayarabdeassis@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0007-8691-8929>

⁷E-mail: fernanda.giudice@santamarcelina.edu.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0001-6846-2904>

⁸E-mail: janaina.torelli@santamarcelina.edu.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0000-9354-1807>

⁹E-mail: veronica.yujra@santamarcelina.edu.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0001-9469-3407>

Dirección para correspondencia: Veronica Quispe Yujra. FASM. Rua Cachoeira Utupanema, 40 - Itaquera. São Paulo (SP), Brasil.
E-mail: veronica.yujra@santamarcelina.edu.br



INTRODUCCIÓN

Creado como alternativa al cigarrillo tradicional, el cigarrillo electrónico surgió con el objetivo de ayudar a reducir o hasta incluso eliminar el tabaquismo convencional¹. Al remover la combustión del tabaco, estos dispositivos reducirían la exposición a carcinógenos ampliamente conocidos. Sin embargo, en verdad, surgen efectos adversos y daños a la salud contrarios a los objetivos iniciales.

A pesar de haberse pensado para fumadores crónicos, el cigarrillo electrónico rápidamente sobrepasó este público objetivo y fue adoptado como moda entre jóvenes². Llamado popularmente de *vape*, su uso se volvió frecuente entre personas no fumadoras. Sabores atractivos, colores y diseños llamativos fueron algunos de los factores que lo volvieron popular, especialmente entre individuos de 15 a 35 años, como demostró un estudio de cohorte estadounidense de 2021 que retrató el uso del cigarrillo electrónico como una epidemia³.

El creciente número de evidencias correlacionando el uso de *vapes* con diversas patologías refuerza aún más la preocupación y necesidad de estudios. En 2020, una revisión sistemática reveló asociaciones significativas del dispositivo con enfermedades, incluyendo lesiones pulmonares agudas e intoxicaciones graves⁴. Además, otra investigación en la misma época constató daños al ADN e inhibición de proteínas de reparación en ratones expuestos al cigarrillo electrónico, reforzando que la percepción inicial de seguridad en torno de dicho dispositivo era equivocada y contribuía a nuevos problemas de salud pública⁵.

El impacto del cigarrillo electrónico se muestra particularmente relevante en las regiones de cabeza y cuello, y, entre ellas, en los tejidos y en las células epiteliales de revestimiento de la mucosa oral, puesto que estos originan gran parte de las neoplasias malignas de esa región y son áreas directamente expuestas a los aerosoles durante el uso. Este contexto justifica la realización de este estudio que busca reunir datos moleculares, celulares y clínicos para construir evidencias sobre los mecanismos de daño celular del cigarrillo electrónico en región de cabeza y cuello y en la cavidad oral.

Así, el objetivo central de esta revisión fue analizar los efectos celulares y moleculares del uso de cigarrillos electrónicos (*vapes*) en la región de cabeza y cuello, enfatizando mecanismos de genotoxicidad, citotoxicidad e inflamación tisular en mucosa oral. Las hipótesis se basaron en investigar la relación entre exposición o uso de cigarrillos electrónicos y procesos inflamatorios y su influencia en la progresión de lesiones tisulares orales inflamatorias o malignas.

MÉTODO

La búsqueda de los artículos se realizó en el período de agosto a noviembre de 2024. La investigación primaria usó inicialmente las palabras clave en tres idiomas de acuerdo con los criterios de inclusión y con un recorte temporal de diez años (2014 a 2024).

Como criterios de inclusión, fueron incluidos artículos originales de los últimos diez años en inglés, portugués y español con datos experimentales en modelo animal y análisis *in vitro* o *in vivo*, además de estudios observacionales transversales de exposición, en los cuales fueron comparados pacientes usuarios de *vape* y no usuarios.

Como criterios de exclusión, fueron excluidos artículos no originales, informes de caso y revisiones sistemáticas, estudios que no abarcaban la región cabeza y cuello o cavidad oral, estudios tangenciales, artículos incompletos y en otros idiomas diferentes del inglés, portugués y español.

Los artículos tamizados y seleccionados fueron retirados de las plataformas públicas: PubMed, LILACS, SciELO y Cochrane. La búsqueda fue realizada con los siguientes términos controlados por medio del *Medical Subject Headings* (MeSH): “*e-cigarettes and Head & Neck Cancer*”, “*vaping and Head & Neck cancer*”, “*e-cigarettes and oral cancer*”, “*vaping and oral cancer*”, “*e-cigarettes and squamous carcinoma*” y “*vaping and squamous carcinoma*”.

En el levantamiento primario de búsqueda usando los descriptores, se encontraron 162 artículos, tras la lectura de títulos y resúmenes y aplicación de los criterios de inclusión fueron seleccionados 14 artículos para análisis, tabulación y revisión completa. Este estudio fue introducido en el registro del *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO)⁶, de acuerdo con las normas de la revista, con el ID: 1244636.

La metodología y el flujograma de selección pueden observarse detalladamente en la Figura 1⁷, mientras que la organización de las preguntas de investigación PICO está detallada en el Cuadro 1.

Toda la muestra fue sometida al análisis de riesgo de sesgo usando las herramientas OHAT⁸ para los estudios experimentales, y ROBINS-E⁹ para los estudios observacionales de exposición al *vape*. La categorización de los dominios de las investigaciones fue realizada por dos revisores independientes y, ante la presencia de discrepancias en algún criterio, un tercer revisor definió el puntaje.

De los artículos de la muestra analizados por el OHAT (n=9), ningún estudio fue evaluado como de alto riesgo de sesgo, todos los estudios presentaron riesgo bajo o moderado en la mayoría de los dominios del estudio aplicables.

En cuanto a los estudios analizados por el ROBINS-E (n=5), los estudios observacionales comprobaron delineamientos y muestras heterogéneas, presentando

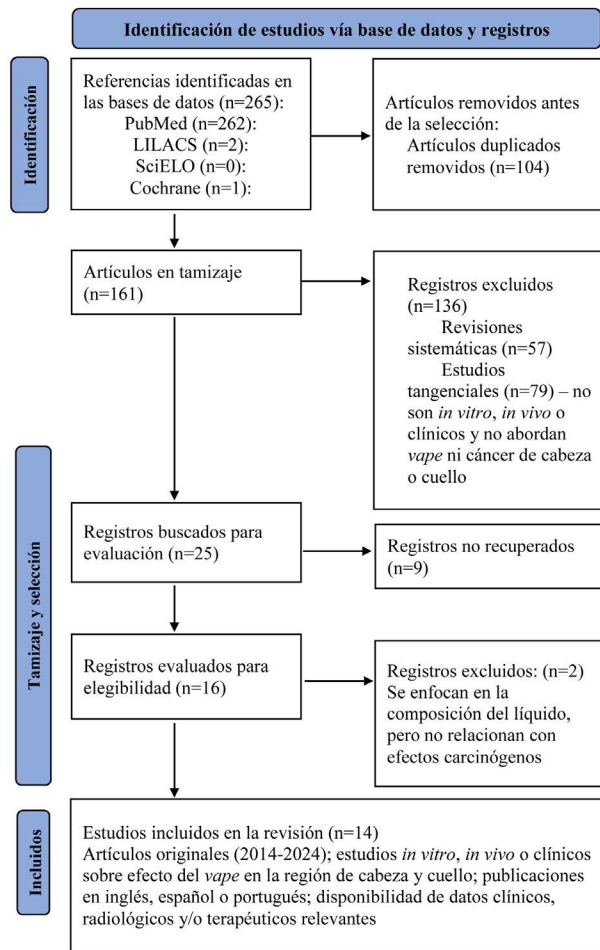


Figura 1. Flujograma de selección y criterios de inclusión de artículos de acuerdo con el modelo PRISMA⁷

Cuadro 1. Estructura de la pregunta de investigación de acuerdo con la estrategia PICO¹⁰

Componente (PICO)	Descripción
(P) Población/ Muestra	Estudios experimentales o clínicos sobre carcinogénesis de cabeza y cuello o de mucosa bucal
(I) Intervención	Exposición al cigarrillo electrónico y sus productos
(C) Comparador	Muestras expuestas y muestras no expuestas
(O) Resultado	Evidencias de genotoxicidad, mutagenicidad, citogenicidad, inflamación y carcinogénesis

riesgo de moderado a serio en al menos uno de los dominios. No obstante, tampoco se constató riesgo crítico en algún artículo. El resultado de este análisis consta en el Material Suplementario. Ningún artículo fue excluido en esta fase para la elaboración de este manuscrito.

RESULTADOS

Los 14 estudios analizados en profundidad permitieron el establecimiento de dos ejes de evidencias: efectos

genotóxicos, mutagénicos y citotóxicos; y asociación con eventos inflamatorios y de progresión de lesiones en mucosa oral. Así, se describieron los resultados siguiendo esta línea de progresión tumoral.

Agentes genotóxicos son aquellos capaces de interactuar con el ADN, produciendo alteraciones en su estructura o función. Cuando estas alteraciones se establecen, ocurre una mutación. La comprobación de la genotoxicidad y de la mutagenicidad constituye una parte importante de la investigación del cáncer¹¹.

En la presente revisión, se encuentran cinco estudios investigando directamente esta genotoxicidad por el *vape*, por las vías MAPK, ubiquitinación proteica, señalización del receptor AhR (*aryl hydrocarbon*), carga de tARN, señalización de las GTPasas de la familia RHO y vía Wnt/Ca²⁺. Tres artículos indican que, aunque los cigarrillos electrónicos puedan presentar niveles más bajos de carcinógenos en comparación con los cigarrillos convencionales, su uso está lejos de ser inofensivo—especialmente con relación a los efectos genotóxicos en las células de la cavidad oral¹²⁻¹⁶.

Hamad et al.¹² evaluaron la expresión génica tras la exposición aguda al *vape*, observando regulación diferencial de decenas de genes relacionados con la respuesta a daños en el ADN y con el cáncer, con destaque para la sobreexpresión del gen TP53—reconocido por su función en la regulación del ciclo celular y en la respuesta a daños en el ADN—y la represión de MPG, una glicosilasa esencial en la vía de reparación por escisión de base. Además, los efectos genotóxicos fueron dependientes del volumen e intensidad de las tragadas, evidenciando que el comportamiento del usuario influye directamente en el impacto molecular.

En la misma línea, Tellez et al.¹³ constataron también los efectos genotóxicos del *vape* en linajes celulares epiteliales orales de la lengua expuestas a diferentes e-líquidos, en los cuales se observó aumento significativo de la formación de micronúcleos, peroxidación lipídica y estrés oxidativo—incluso en dispositivos con ausencia de nicotina. Productos con sabores específicos, como *Blue Pucker* y *Love Potion*, presentaron mayor potencial genotóxico, sugiriendo que los aditivos aromatizantes también pueden ejercer papel crítico en los daños al ADN.

Con resultados no concluyentes Guo et al.¹⁴ analizaron la formación de sitiosapurínicos/apirimidínicos (sitios AP), que indican lesiones en el ADN y en células orales de usuarios de cigarrillo electrónico. Los usuarios de *vape* presentaron niveles significativamente menores de dichos daños (mediana de 3,3 por 10⁷ nucleótidos) en comparación con los fumadores convencionales (5,7). Estos datos paradójicos fueron asociados a la acción bactericida del propilenglicol sobre la microbiota oral sugiriendo una



posible reducción de la inflamación. Sin embargo, los autores alertan que esta reducción no implica, por sí sola, menor riesgo genotóxico, dado que otros mecanismos de daño al ADN podrían estar presentes.

Ya a nivel transcriptómico, Tommasi et al.¹⁵ demostraron que usuarios regulares de cigarrillos electrónicos presentaron más de mil transcritos diferencialmente expresados en las células de la mucosa oral. Aunque el número haya sido inferior al de fumadores convencionales, la proporción de ARNs no codificantes regulatorios fue mayor entre los vapeadores, con potencial de alterar vías como Wnt/Ca²⁺ y GTPasas de la familia Rho —ambas relacionadas con la carcinogénesis.

En cuanto a la citotoxicidad, que se refiere a la capacidad de una sustancia o agente de causar daños o muerte a las células¹⁷, en esta revisión se observaron efectos directos y predominantes de la citotoxicidad por el cigarrillo electrónico en tres artículos, los cuales evidenciaron reducciones en la viabilidad celular, a través de diferentes ensayos.

En el estudio de Omaiye et al.¹⁸, la disminución de la viabilidad celular fue analizada a partir del clásico ensayo MTT, una prueba colorimétrica que funciona mediante la reducción del compuesto MTT por deshidrogenasas mitocondriales formando cristales violáceos de formazán, de esta manera, la cantidad del colorante es directamente proporcional al número de células viables. Los autores observaron disminución de la formación de formazán, por lo tanto, reducción en la actividad mitocondrial y celular. Como complemento, se realizó el ensayo NRU, el cual evalúa la capacidad de células vivas y metabólicamente activas de incorporar y retener el colorante rojo neutro NR en sus lisosomas. Se notó reducción de la absorbancia, concluyéndose que hubo también disminución de la integridad de la membrana lisosomal, constatando, así, daño celular.

Extendiendo estos hallazgos, dos estudios analizaron biomarcadores de lesión tisular, observando significativo aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) bajo el uso del cigarrillo electrónico^{18,19}. Pandarathodiyil et al.¹⁹ analizaron el aumento de los niveles de LDH en la saliva de los usuarios, confirmando efectos citotóxicos y nocivos de los cigarrillos electrónicos en la cavidad y en la mucosa bucal.

Sumado a estos hallazgos, Yu et al.²⁰ observaron que la supervivencia de las células fue afectada por el uso del cigarrillo electrónico independientemente de la concentración de nicotina utilizada y concluyeron una significativa reducción de la viabilidad celular y en la supervivencia clonogénica de células HaCaT (linaje de queratinocitos epidérmicos humanos inmortalizados), UMSCC10B (linaje de células de carcinoma de células escamosas de la cabeza y cuello derivadas de ganglio

metastásico) y HN30 (linaje de células de carcinoma de células escamosas de la cabeza y el cuello derivadas de tumor laríngeo primario), resultando en un aumento de la tasa de necrosis y apoptosis, más allá del daño en el ADN celular por el aumento de la longitud de la cola de cometa, biomarcador utilizado para detectar rupturas de doble cadena del ADN.

Finalmente, ilustrando efectos moleculares con gran asociación clínica, Manyanga et al.¹⁶ verificaron que células cancerígenas orales expuestas a los aerosoles de cigarrillo electrónico presentaron resistencia a la acción del cisplatino, fármaco ampliamente utilizado en el tratamiento de cánceres de cavidad oral. El mecanismo analizado encontró alteraciones en la expresión de transportadores de in flujo y eflujo de fármacos (como CTR1, ATP7A y ABCG2), y no depende de la presencia de nicotina, lo que refuerza la contribución de los otros compuestos presentes en los aerosoles de los dispositivos electrónicos.

De esta forma, los resultados de estos artículos demostraron por diferentes medios que el uso de los cigarrillos electrónicos produce efectos genotóxicos y citotóxicos, resultando en evidentes daños al ADN (aumento de la longitud de la cola del cometa y acumulación de focos γ -H2AX, aumento en las rupturas de cadena de ADN, estrés oxidativo, formación de micronúcleos) y en la disminución de la viabilidad celular por los parámetros: concentración inhibidora del 70% (CI 70), aumento del LDH, tasas aumentadas de necrosis, así como los ya mencionados aumento de la longitud de la cola del cometa y acumulación de focos γ -H2AX, o sea, aumento en las rupturas de cadena de ADN.

Los ocho artículos con predominio de los análisis moleculares, las principales células utilizadas en los estudios *in vitro* o *in vivo*, las vías genotóxicas analizadas, así como los ensayos y hallazgos directamente asociados a la citotoxicidad de esta muestra, fueron sintetizados en el Cuadro 2.

Paulatinamente, considerando una progresión carcinogénica después de la iniciación y promoción, uno de los contextos en los cuales ha sido investigada la asociación del cigarrillo electrónico con el desarrollo del cáncer de cabeza y cuello es el de la inflamación —un proceso ya conocido como una condición de riesgo para la carcinogénesis. Las evidencias literarias a nivel celular y clínico señalaron siete estudios que ilustran parcialmente esta correlación.

Estudios *in vitro*, como el de Tsai et al.²¹, observaron que los líquidos de los cigarrillos electrónicos, incluso sin la vaporización, ya aumentan la expresión del receptor RAGE —un actor central en la inflamación crónica asociado a la progresión de diversos tipos de cáncer. Este proceso es potenciado con la introducción de la nicotina presente en la mayoría de los dispositivos. Además, otro marcador inflamatorio analizado en el estudio, la IL-1 α ,

Cuadro 2. Estudios que analizaron genotoxicidad y citotoxicidad resultantes de la exposición a los componentes de los e-cigarettes

Artículo/Tipo de estudio	Muestra	Ensayo	Genes reguladores	Vías de señalización celular analizadas	Alteraciones genotóxicas	Viabilidad celular	Conclusiones del estudio
Hamad et al. ¹² Estudio <i>in vivo</i>	Epitelio del interior de la mejilla de usuarios de <i>vape</i>	<i>Ingenuity Pathway Analysis</i> y RT-PCR	TP53, MAP2K6 y MAPK12	Ciclo celular, vías del cáncer y vía MAPK	—	—	Succiones de cigarrillo electrónico alteran significativamente la expresión del TP53
Tellez et al. ¹³ Estudio <i>in vitro</i>	MOE1A, MOE1B y MSK-LEUK1	NRU, ROS-Glo, TBAR, micronúcleos y cometa	hTERT, CDK4R2C, cyclin D1 y P53C234	Vías proliferativas	—	—	E-líquidos causaron toxicidad celular $\geq 20\%$, indujeron niveles significativos de estrés oxidativo y formación de micronúcleos hasta cinco veces mayor
Guo et al. ¹⁴ Estudio <i>in vivo</i>	Células orales de usuarios de <i>vape</i> , fumadores convencionales y no fumadores	Cuantificación de sitios AP	No especificado	Vías proliferativas	—	—	Niveles de sitios de AP en usuarios de cigarrillos electrónicos fueron significativamente menores que en no fumadores y fumadores. El propilenglicol presente en el vapor del cigarrillo electrónico puede inhibir la inflamación inducida por bacterias en la cavidad oral
Tommasi et al. ¹⁵ Estudio <i>in vivo</i>	Células orales de usuarios de <i>vape</i> y fumadores	ARN-sec y análisis de expresión diferencial	NOTCH1 y HERC2	Ubiquitinación proteica, señalización del AhR, carga de tARN, señalización de las GTPasas y Wnt/Ca2+	—	—	Se identificó desregulación de genes de importancia crítica y vías moleculares asociadas en el epitelio oral de usuarios de cigarrillos electrónicos
Manyanga et al. ¹⁶ Estudio <i>in vitro</i>	UM-SCC-1, WSU-HN6 y WSU-HN30	MTT, clonogenicidad, apoptosis y RT-qPCR	XPA, MMS19 y ERCC1	Vías proliferativas	—	—	Estrés oxidativo y metaloproteinasas
Omaiye et al. ¹⁸ Estudio <i>in vitro</i>	BEAS-2B (epitelio bronquial humano)	Análisis químico de los e-líquidos y aerosoles por GC-MS, con cuantificación de nicotina y saborizantes, asociada a la exposición <i>in vitro</i> de células al contenido de los <i>pods</i> y evaluación de citotoxicidad por MTT, <i>neutral red uptake</i> y liberación de LDH	—	—	No evaluado directamente, pero inferido por liberación de LDH y daño celular	MTT, NRU, LDH Reducción de la viabilidad celular, citotoxicidad aguda en todos los JUUL <i>pods</i>	Las concentraciones de nicotina y de algunas sustancias químicas aromatizantes en los cigarrillos electrónicos son citotóxicas. Células cancerígenas expuestas a extractos de aerosol de e-cigarrillo y tratadas con cisplatino presentan una disminución significativa en la muerte celular, aumento en la viabilidad, aumento en la supervivencia clonogénica y aumento de la CI 50
Pandarathodiyil et al. ¹⁹ Estudio <i>in vivo</i>	Saliva de usuarios de <i>vape</i> , fumadores y no fumadores	Estudio comparativo con recolección de saliva total no estimulada y medición de la actividad de LDH salival por ensayo colorimétrico, con posterior comparación estadística entre grupos	—	—	—	Niveles más elevados de LDH en la saliva de los usuarios de <i>vape</i> cuando se compara con los no fumadores	Efectos citotóxicos y nocivos de los cigarrillos electrónicos en la mucosa oral basados en el aumento del nivel de LDH
Yu et al. (2015) ²⁰ Estudio <i>in vitro</i>	HaCaT, UMSCC10B y HN30	Exposición de cultivos celulares al extracto de vapor de cigarrillo electrónico con y sin nicotina, seguida de evaluación de citotoxicidad y muerte celular por Annexin V, <i>trypan blue</i> y ensayo clonogénico, además de análisis de daños al ADN por ensayo cometa neutro e inmunomarcación para γ -H2AX	—	—	Aumento de rupturas de ADN (comet assay, γ -H2AX)	Reducción en la viabilidad y supervivencia celular y aumento de necrosis/apoptosis	El vapor del cigarrillo electrónico es citotóxico para linajes de células epiteliales e induce rupturas en la cadena de ADN

Leyenda: UM-SCC-1, WSU-HN6 y WSU-HN30: Linajes celulares de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello humano; Vía MAPK: proteína activada por mitógeno; NOTCH1 y HERC2: Genes supresores tumorales; Estrés oxidativo y metaloproteinasas: interfieren en la detoxificación y transporte del cisplatino; MOE1A y MOE1B: Linajes de células epiteliales orales; MSK-LEUK1: Linaje establecido de una lesión de leucoplasia displásica adyacente a un carcinoma de células escamosas de la lengua; CI 50: concentración inhibitoria 50%; LDH: lactato deshidrogenasa.



evidencia que los propios componentes químicos presentes en esos líquidos son biológicamente activos.

Reforzando esta activación de las vías inflamatorias, Robin H. et al.²² demostraron que el vapor generado a partir de los líquidos de cigarrillo electrónico eleva la expresión del TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa) y de vías proliferativas, como las quinasas extracelulares reguladas por señal (ERK).

En la misma dirección, Lima et al.²³ demostraron que el e-líquido es capaz de inducir alteraciones fenotípicas importantes en células epiteliales orales, incluyendo el aumento de la proliferación, migración e invasión, además de la activación de marcadores de la transición epitelio-mesénquima (EMT), como la reducción de la E-cadherina y aumento de la vimentina y β -catenina —procesos clásicos y centrales en la progresión tumoral. Tales alteraciones fueron observadas incluso en linajes celulares premalignos y malignos, reforzando el papel del cigarrillo electrónico no solo en la iniciación, sino también en la aceleración de la progresión de lesiones preexistentes.

De forma complementaria, Ganesan et al.²⁴ demostraron que la exposición de células epiteliales humanas a aerosoles derivados de los cigarrillos electrónicos conteniendo propilenglicol, glicerol y nicotina resultó en un aumento significativo en la producción de IL-6, IL-8 y especies reactivas de oxígeno (ROS), indicando una respuesta inflamatoria aguda. Esta inflamación sostenida y el estrés oxidativo están íntimamente ligados a la activación de vías oncogénicas, como del Factor Nuclear kappa B (NF- κ B) y del Transductor de Señal y Activador de la Transcripción 3 (STAT3), además de promover alteraciones en el microambiente tumoral que favorecen angiogénesis, evasión inmune y resistencia a la muerte celular programada.

Sumado a todos estos procesos, Escobar et al.²⁵ verificaron que la respuesta inflamatoria no se limita al daño local del epitelio, puesto que datos obtenidos a partir del análisis de fluido de encías y saliva de usuarios de cigarrillo electrónico mostraron también niveles significativamente elevados de interleucinas (IL6, IL8, IL10, TNF α , IFN γ y GM-CSF) en comparación con no fumadores. Tales alteraciones inmunológicas reflejan la acción sistémica y persistente de los *vapes* que contribuyen para el establecimiento de un microambiente favorable a tumores.

Los principales hallazgos y vías inflamatorias analizadas en esta revisión fueron sintetizados en el Cuadro 3.

Conectando estos hallazgos inflamatorios con la clínica, se tiene en la presente muestra el estudio de Bardellini et al.²⁶, realizado con 90 pacientes —siendo 45 exfumadores convencionales y 45 usuarios de cigarrillo electrónico, por al menos seis meses. Estos autores demostraron que, aunque no se haya observado mayor prevalencia global de lesiones de mucosa oral (LOM) entre los

usuarios de cigarrillo electrónico en comparación con los exfumadores convencionales, hubo presencia y aumento en la ocurrencia de tres tipos de lesiones inflamatorias: estomatitis nicotínica, lengua pilosa y queilitis angular. Tales hallazgos despiertan preocupación, dado que son lesiones raras en un público joven como son los usuarios de *vapes*, y sugieren que, más que representar un simple paralelo con el tabaquismo tradicional, el cigarrillo electrónico puede estar asociado a un mecanismo complejo y más agresivo, considerando los compuestos presentes en los e-líquidos —como propilenglicol, glicerol, saborizantes y formas alternativas de nicotina— sin mencionar los componentes metálicos del propio dispositivo; capaces de provocar respuestas celulares distintas de las causadas por el humo del cigarrillo convencional.

Una síntesis de las vías encontradas en los artículos de esta revisión y la correlación carcinogénica está representada en la Figura 2.

DISCUSIÓN

Esta revisión de literatura logró identificar y delinear algunos efectos biológicos en estudios experimentales y observacionales de células de cabeza y cuello, y regiones de exposición directa de la mucosa oral. Para profundizar la discusión sobre estas evidencias carcinogénicas, se optó por agrupar los hallazgos genotóxicos y citotóxicos como evidencias carcinogénicas moleculares y los eventos inflamatorios en indicios clínicos de progresión.

El artículo de Guo et al.¹⁴ fue el único controversial encontrado en esta revisión, puesto que el análisis de los sitios AP en el ADN de usuarios de *vape* presentó tasas menores cuando se compara con cigarrillo convencional, no obstante, los propios autores destacaron que este dato aislado no excluye la presencia de otros mecanismos genotóxicos en acción. Así, Hamad et al.¹² constataron y reforzaron la complejidad del daño al demostrar alteraciones significativas en la expresión de genes involucrados en la reparación del ADN y en la apoptosis celular, como TP53 y MPG, tras la exposición aguda al aerosol del cigarrillo electrónico. Estos hallazgos sustentan la idea de que el *vape* puede desencadenar desequilibrios moleculares relevantes incluso a corto plazo. Corroborando esta perspectiva de múltiples vías, Al-Otaibi et al.²⁷ observaron que algunos líquidos de cigarrillo electrónico expresaron actividad mutagénica tras la activación metabólica simulada (fracción S9), evidenciando que compuestos inicialmente no tóxicos pueden volverse mutagénicos después de su biotransformación hepática.

Complementando estas evidencias mutagénicas por medio de estudios *in vivo*, los experimentos realizados por Tellez et al.¹³ con células epiteliales orales demostraron

Cuadro 3. Estudios que analizaron actividad inflamatoria y progresión neoplásica

Artículo/Tipo de estudio	Muestra	Análisis/Ensayo	Mediadores inflamatorios asociados	Marcadores de progresión observados	Tipo de lesión observada
Pandarathodiyil et al.¹⁹ Estudio <i>in vivo</i>	Saliva de usuarios de <i>vape</i> , fumadores y no fumadores	Compara LDH y pH en la saliva de fumadores, vapeadores y no usuarios	Niveles de LDH salival de los grupos de fumadores y vapeadores fueron mayores que en el grupo control ($p > 0,01$). No hubo diferencia de LDH salival entre los fumadores de <i>vape</i> y los convencionales ($p = 0,234$)	—	No registrado
Tsai et al.²¹ Estudio <i>in vitro</i>	Ca9-22 y CAL-27	Evalúa invasión celular, inflamación y proteína RAGE comparativas entre grupo control (sin exposición al e-líquido) y con exposición	<i>Green Apple</i> : Aumentó IL-1 α e IL-8. Con nicotina, menor aumento. <i>Red Hot</i> : IL-1 α aumentó 580 veces; con nicotina, 28 veces. IL-8 subió 2,2 veces, pero se redujo en 3,3 veces con nicotina. Aumento de RAGE en células	MMP-13 disminuido (<i>Green Apple</i>)	No registrado
Robin et al.²² Estudio <i>in vitro</i>	CA9-22 (carcinoma escamoso oral) y CAL27 (carcinoma escamoso de lengua)	Exposición de las células de carcinoma a e-líquidos con diferentes saborizantes/nicotina, seguida de evaluación de invasión celular, análisis de mediadores inflamatorios y proteínas asociadas por <i>western blot</i>	Células Ca9-22: NF- κ B y ERK aumentaron con <i>Apple EVE</i> y nicotina. Inalterados con <i>Red Hot EVE</i> . JNK y TNF- α aumentaron en todos. Células Cal27: NF- κ B y ERK disminuyeron con el <i>Apple EVE</i> y con <i>Red Hot EVE</i> . JNK: Disminuyó con <i>Apple EVE</i> y nicotina, pero aumentó con <i>Red Hot EVE</i> y nicotina. TNF- α : Aumentó con <i>Apple EVE</i> y con <i>Red Hot EVE</i> en presencia de nicotina	En las Ca9-22: MMP-9 se redujo con y sin nicotina en el <i>Red Hot EVE</i> . MMP-13 solo aumentó con <i>Red Hot EVE</i> con nicotina. Células Cal27: MMP-9 no fue alterada y MMP-13 disminuyó con el <i>Red Hot EVE</i> solo y se elevó con nicotina	No registrado
Lima et al.²³ Estudio <i>in vitro</i>	Células de lengua normales y de carcinoma de células escamosas de lengua	Exposición al e-líquido en concentraciones y evaluación <i>in vitro</i> por HPLC, ensayos de viabilidad/citotoxicidad y análisis de marcadores de EMT por inmunocitoquímica, expresión proteica y qRT-PCR	IL-6, IL-8, TNF- α	Reducción de E-cadherina, aumento de vimentina y de β -catenina	No registrado
Ganesan et al.²⁴ Estudio <i>in vivo</i>	Placa subgingival de dientes y fluido gingival crevicular (GCF)	Comparó perfil inflamatorio de cinco grupos: fumadores, no fumadores, usuarios de cigarrillo electrónico, exfumadores que usan <i>vape</i> y usuarios de ambos	Interleucinas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10), IFN- γ , GM-CSF y TNF- α .	—	No registrado
Escobar et al. (2021)²⁵ Estudio <i>in vitro</i>	Lavado de biopsia de raspado nasal superficial (hNECS), de fumadores y no fumadores	Análisis estadístico tras dosificar mucina y citocinas con previa exposición de las células a los componentes de e-cig.	Aerosol de propilenglicol: glicerol: elevó IL-1 β , IL-15 e IL-10, IFN- γ e IL-4; Sal de nicotina: aumento de IL-12p70, IL-1b, IL-2, IL-4, IL-8; Nicotina de base libre: aumento de IL-12p70, IL-7, IL-8, VEGF. Aumento de VEGF y disminución de GM-CSF.	Aerosol de glicerol: Aumento de MUC5AC. Nicotina de base libre: Aumento de MUC5AC y MUC5B	No registrado
Bardellini et al.²⁶ Estudio <i>in vivo</i>	Dos grupos: exfumadores y usuarios de e-cig	Cada paciente fue examinado para detectar posibles lesiones orales y, de ser necesario, se realizó un <i>swab</i> o una biopsia de la lesión	—	—	Inflamatoria: estomatitis por nicotina, candidiasis hiperplásica, glositis romboide mediana y candidiasis eritematosa. Reactivo: melanosis, lengua pilosa, hiperqueratosis. Premaligno: liquen plano. Maligno: carcinoma de células escamosas

Leyenda: MUC5AC y MUC5B: mucinas secretorias que conforman el moco de las vías aéreas, actuando en la protección epitelial y señalizando alteraciones inflamatorias y disfunciones de la barrera mucosa; MCP-1, MIP-1 β y TARC: quimiocinas involucradas en la regulación de la respuesta inmune e inflamatoria; GM-CSF: factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos; MMP-9 y MMP-13: enzimas de la familia de las metaloproteinasas que degradan componentes de la matriz extracelular, favoreciendo invasión celular y metástasis tumoral; LDH: lactato deshidrogenasa; EMT = transición epitelio-mesénquima.



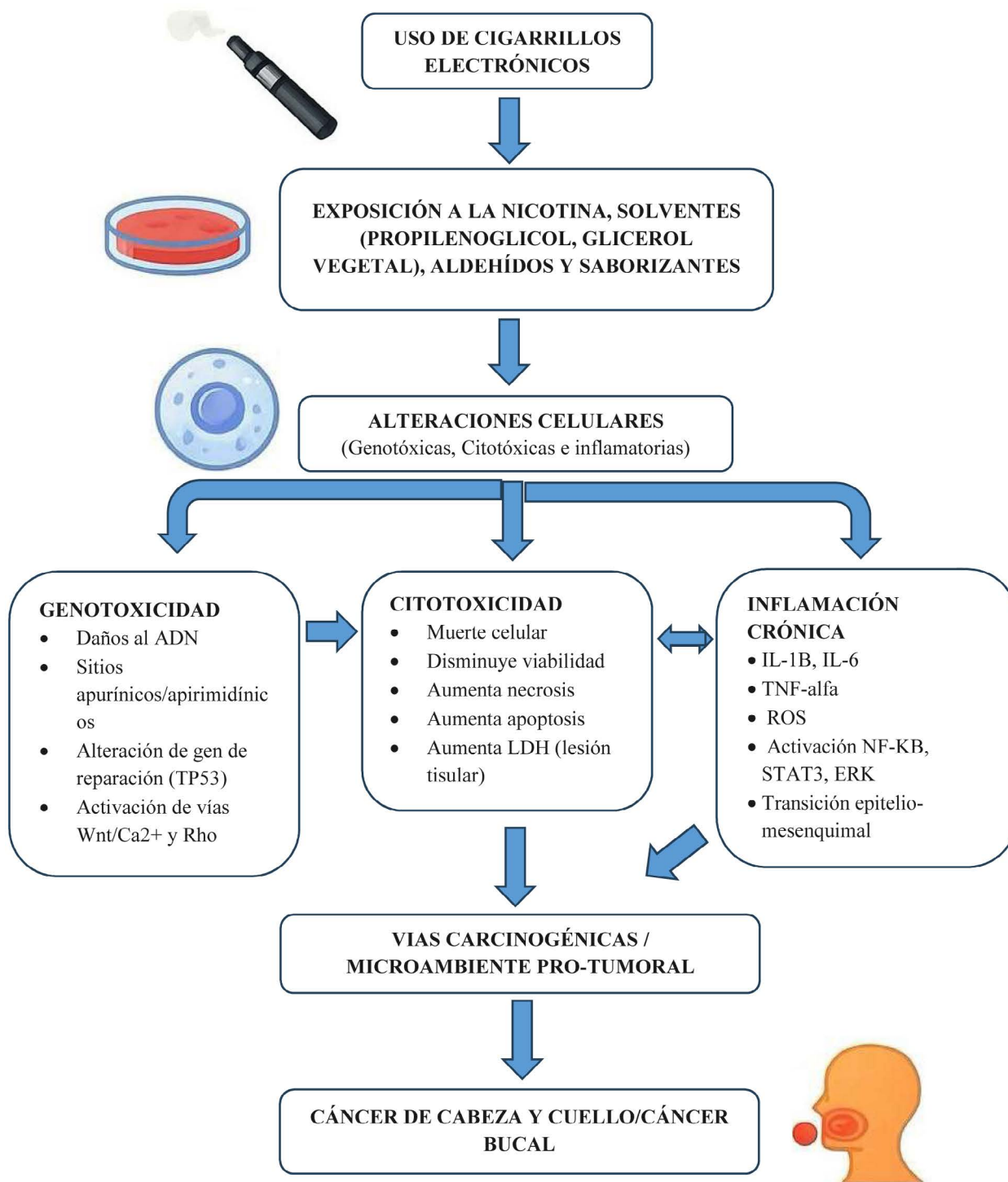


Figura 2. Vías carcinogénicas identificadas en los estudios *in vivo* e *in vitro*, en esta revisión

Leyenda: ROS: especies reactivas de oxígeno, ERK: quinasas extracelulares reguladas por señal, LDH: lactato deshidrogenasa.

que diversos e-líquidos inducen a la formación de micronúcleos y estrés oxidativo. La presencia de estos daños, especialmente con saborizantes específicos, sugiere que los aditivos aromáticos utilizados en *vapes* son coadyuvantes significativos en la inducción de daños celulares, contribuyendo al microambiente carcinogénico. En este sentido, una revisión sistemática reciente¹²

demonstró que los vapores del narguile también inducen genotoxicidad en células humanas, con resultados positivos en ensayos de micronúcleo, *comet assay* y marcadores de estrés oxidativo, reforzando que diferentes formas alternativas de consumo de tabaco comparten mecanismos deletéreos comunes, aunque todavía no sea posible señalar vías exclusivas.

Tommasi et al.¹⁵ y Manyanga et al.¹⁶ indicaron que el cigarrillo electrónico interfiere en vías moleculares cruciales para el control celular, promoviendo proliferación desregulada, evasión de la apoptosis y hasta resistencia a quimioterápicos. Tommasi et al.¹⁵ identificaron la desregulación de genes y ARN no codificantes asociados a la progresión tumoral, mientras que Manyanga et al.¹⁶ demostraron la reducción de la eficacia del cisplatino en linajes de cáncer oral, debido a la modulación de transportadores celulares. Consolidando estos hallazgos, la revisión de Jitareanu et al.²⁸ refuerza que los cigarrillos electrónicos inducen estrés oxidativo, daños al ADN e inflamación crónica en la mucosa oral —condiciones que favorecen el microambiente tumoral. Además, la activación de receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) promueve la inhibición de la apoptosis, proliferación celular exacerbada y evasión de la respuesta inmune, lo que contribuye directamente a la progresión del cáncer oral y reducción de la eficacia terapéutica. Estos datos sustentan que el *vape* ejerce efectos biológicos que sobrepasan la exposición directa, favoreciendo la oncogénesis.

El análisis de los resultados sobre citotoxicidad corrobora la creciente evidencia de que el cigarrillo electrónico no es inofensivo, dados sus efectos en la disminución de la viabilidad celular. Los estudios de Omaiye et al.¹⁸ y Pandarathodiyil et al.¹⁹ demostraron un significativo daño tisular, indicado por el aumento de los niveles de LDH. Adicionalmente, se indicó que el daño no se restringe a una única vía, puesto que la exposición al cigarrillo electrónico comprometió tanto la actividad metabólica mitocondrial como la integridad de la membrana celular. Anda et al.²⁹ refuerzan estos hallazgos, pues observaron que el aerosol de cigarrillos electrónicos instituye una reducción dosis-dependiente de la viabilidad celular en el epitelio oral, independientemente de la concentración de nicotina, además de causar estrés oxidativo y rupturas de doble cadena en el ADN, contribuyendo a la citotoxicidad observada.

La dosis-dependencia resalta un punto observado por Yu et al.²⁰ de que la citotoxicidad sucede independientemente del contenido de nicotina, que la gran mayoría de los dispositivos electrónicos posee. Por lo tanto, los otros componentes del aerosol pueden ser los principales agentes tóxicos relacionados con el cigarrillo electrónico, lo que desafía la percepción popular de que el peligro de estos dispositivos estaría únicamente en la nicotina, reforzando la idea de que la “seguridad” inicial del dispositivo falla. En concordancia, Silva et al.³⁰ abordaron las diferentes y nuevas formas de presentación de la nicotina que pueden disolverse en diversos compuestos como propilenglicol, glicerol, ácido benzoico, los cuales alteran las tasas de

concentración de la nicotina, así como alteran las tasas de absorción y promueven irritación en las mucosas.

Finalmente, justificando los hallazgos de aumento de concentración de ROS vistos en algunos de los estudios, Jelic et al.³¹ señalaron que niveles elevados de ROS son esenciales para la proliferación celular, supervivencia y adaptación, procesos fundamentales en la carcinogénesis. Las ROS pueden inducir senescencia celular mediada por p53, llevando a la expresión de p21, lo que puede impactar en la respuesta al tratamiento y en la resistencia tumoral. Así, además de reproducir el papel proinflamatorio observado en los demás mediadores discutidos, las ROS presentan una capacidad de modular la respuesta al tratamiento, contribuyendo tanto a la resistencia terapéutica como a la adaptación tumoral en contextos de agresión crónica, como la inducida por el uso de cigarrillos electrónicos.

En conjunto, los estudios *in vitro*, *in vivo* y los estudios observacionales de exposición muestran evidencias e indican que el uso de cigarrillos electrónicos no está exento de riesgos de genotoxicidad y citotoxicidad, y que los efectos deletéreos en las mucosas de cabeza y cuello son multifactoriales, involucrando desde alteraciones epigenéticas hasta impacto en la eficacia farmacológica. Estos hallazgos señalizan que, a pesar de ser frecuentemente promocionados como alternativas “menos nocivas” al cigarrillo convencional, los *vapes* inducen alteraciones celulares y moleculares potencialmente carcinogénicas. La variabilidad en los dispositivos, en los líquidos utilizados y en los patrones de uso refuerza la necesidad de estudios adicionales con muestras más grandes y estandarización metodológica.

Respecto a los hallazgos referentes a la inflamación, estos revelan especial importancia en el aumento de la expresión de RAGE observado en individuos fumadores de cigarrillo electrónico. Li et al.³² demostraron que el eje ISG15–RAGE promueve activación de NF-κB/STAT3, intensificando la inflamación y la progresión tumoral, especialmente en el carcinoma espinocelular de cabeza y cuello.

Relacionando esta misma vía y receptor, Plemmenos et al.³³ demostraron cómo el RAGE, activado por el ligante HMGB1, desencadena la vía de NF-κB, resultando en la reducción de la E-cadherina y en el aumento de la vimentina, alteraciones características de la EMT. Tal correlación es esencial, considerando que ella representa un evento clave en la progresión tumoral al favorecer mayor invasión, capacidad metastásica y resistencia a terapias en carcinomas espinocelulares de cabeza y cuello. De esta forma, la sobreexpresión de RAGE puede ser interpretada no solo como marcador de inflamación inducida por el uso de vapeadores, sino también como potencial mediador de una progresión al fenotipo maligno.



Evidenciando esta progresión asociada a la EMT, Liu et al.³² demostraron que macrófagos (SPP1⁺) del microambiente tumoral secretan TNF- α , activando la vía NF- κ B y promoviendo proliferación, migración celular y expresión de osteopontina (OPN) —marcadores asociados a la invasión y metástasis. El mecanismo sugiere que la elevación de TNF- α no se limita a un fenómeno inflamatorio local, sino que actúa como mediador funcional, reforzando la creación de un microambiente pro tumoral, al favorecer eventos como EMT, remodelación del estroma y potencial diseminación de las células malignas³⁴.

En paralelo a la EMT, gran parte de los artículos de esta muestra observó un aumento notable de diversas interleucinas, siendo las IL-6 e IL-8 recurrentes. Bajo este prisma, Xu et al.³⁵ demostraron que la expresión elevada de IL-8 está asociada a la promoción de proliferación celular, migración e invasión tanto *in vitro* como *in vivo*. Este efecto está mediado por la activación de los receptores CXCR1 y CXCR2 (receptores de quimiocinas involucrados en la señalización proinflamatoria y en la migración celular), que desencadenan la vía de señalización STAT3, desactivando PTEN (proteína supresora de tumor) y activando metaloproteinasas (MMP2, MMP9), vimentina y Snail —marcadores clásicos de EMT.

La inhibición de esta vía con antagonistas de CXCR1/2 o inhibidores de STAT3 bloquearía estos efectos, sugiriendo que la IL-8 actúa como mediador funcional de la progresión tumoral. Sumado a esto, de acuerdo con la revisión de Španko et al.³⁶, la activación persistente de la vía de señalización mediada por IL-6 contribuye para un estado inflamatorio crónico que favorece tanto la iniciación como el mantenimiento del tumor. En conjunto, los aumentos de IL-6 e IL-8 observados en este estudio reforzaron el papel de estas citocinas como moduladores centrales del microambiente tumoral en los cánceres de cabeza y cuello, con la producción exacerbada de estas interleucinas creando un escenario proinflamatorio y propicio para el desarrollo de neoplasias, resaltando su potencial como objetivos terapéuticos y biomarcadores de pronóstico³⁷.

Algunas de estas hipótesis fueron recientemente corroboradas por el estudio de Pérez-Jardón et al.³⁸ que, en un muestreo pareado de usuarios de cigarrillos electrónicos, logró analizar parámetros clínicos (presencia y ausencia de lesiones), alteraciones citológicas (por medio de citología exfoliativa y coloración *Papanicolaou*) y la expresión de los genes *p16*, *IL1-beta*, *CXCL8*, *TNF* y *KRT13*, importantes en la inflamación, regulación del ciclo celular y diferenciación epitelial. A pesar de no ser totalmente conclusivos los resultados, los autores delinearon un posible modelo clínico de estudio y

observaron la consistencia de las alteraciones citológicas y la supresión molecular de marcadores como p16 y TNF que apuntaron hacia un efecto potencialmente deletéreo de los cigarrillos electrónicos en la salud bucal.

CONCLUSIÓN

Esta revisión demostró que el uso de cigarrillos electrónicos provoca efectos notorios en células de cabeza y cuello, especialmente en células de la cavidad oral, manifestados por alteraciones genotóxicas, citotóxicas e inflamatorias. Fue posible observar disminución de la viabilidad celular, ocurrencia de daños en el ADN y activación de procesos inflamatorios, los cuales participan de la iniciación y de la progresión tumoral. Los resultados también evidencian que estos efectos no dependen exclusivamente de la nicotina, sino que incluyen la acción de solventes, saborizantes y otros componentes presentes en el aerosol, además de la probable asociación con el voltaje y temperatura de los dispositivos, lo que refuerza la complejidad de los mecanismos involucrados y dificulta la búsqueda por vías exclusivas de señalización y daño tisular.

En el ámbito genotóxico, estudios señalan alteraciones en la integridad del ADN, formación de sitiosapurínicos/apirimidínicos, expresión diferencial de genes reguladores del ciclo celular y de reparación (como TP53 y MPG) y modulación de vías asociadas a la carcinogénesis, como Wnt/Ca²⁺ y GTPasas de la familia Rho. Tales alteraciones configuran un potencial oncogénico real, sobre todo con el uso prolongado.

En relación con la citotoxicidad, los resultados de diferentes ensayos (MTT, NRU, LDH y Annexin V) evidencian disminución significativa en la viabilidad celular, aumento de necrosis y elevación de los niveles de LDH, indicando lesión tisular directa y reducción de la capacidad de reparación. Notoriamente, tales efectos ocurren incluso en ausencia de nicotina, destacando el papel tóxico de los solventes y aromatizantes presentes en los e-líquidos.

Adicionalmente, a pesar de la escasa producción de estudios controlados que limitan estos resultados, quedó demostrado que el componente inflamatorio surge como eje central en la progresión tumoral asociada al uso de cigarrillos electrónicos. La exposición a vapores del *vape* estimula la producción de citocinas proinflamatorias (IL-1 α , IL-6, IL-8, TNF- α), aumenta la liberación de ROS y activa vías oncogénicas como NF- κ B, STAT3 y ERK. Este cuadro inflamatorio persistente fue capaz de instaurar lesiones orales inflamatorias y sustentar la progresión tumoral por alteraciones fenotípicas de mayor migración, más invasivas y activación de la transición epitelio-

mesénquima (reducción de E-cadherina y aumento de vimentina y β -catenina).

Conjuntamente, estos mecanismos configuran un microambiente favorable a la iniciación, a la promoción y a la progresión neoplásica. Así, el uso de cigarrillos electrónicos no debe ser visto como una alternativa segura al tabaquismo tradicional, sino como un nuevo factor de riesgo emergente para el cáncer de cabeza y cuello y, más específicamente, del cáncer bucal, exigiendo más investigaciones, regulación sanitaria rigurosa y políticas públicas de prevención y educación en salud.

Son esenciales estudios clínicos longitudinales que permitan dimensionar la magnitud de los daños y aclarar todos los mecanismos biológicos involucrados. Tales evidencias fundamentarían estrategias de prevención, fortalecerían políticas públicas y orientarían a la población sobre los riesgos asociados a este consumo.

APORTES

Thiago Queiroz Moreira y Maria Isabel Domingo Santos contribuyeron substancialmente en la concepción y en la planificación del estudio; y en la obtención, análisis e interpretación de los datos de la investigación. Beatriz Reberte Miyagui contribuyó en la concepción y en la planificación del estudio; y en la redacción. Isabela Hatusuka de Carvalho contribuyó en la concepción y en la investigación del estudio; en la interpretación de los datos; y en la redacción. Isabela Maria Lisboa da Silva contribuyó en la interpretación de los datos de la investigación; y en la redacción. Nayara Bezerra de Assis contribuyó en la concepción y en la investigación del estudio; y en la adquisición de los datos de la investigación. Fernanda Salgueiredo Giudice, Janaina Pereira Dina Torelli y Veronica Quispe Yujra contribuyeron en la concepción y en la investigación del estudio; y en la revisión crítica con contribución intelectual. Todos los autores aprobaron la versión final a publicarse.

DECLARACIÓN DE USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Los autores utilizaron el ChatGPT (OpenAI, versión GPT-5.3) en este artículo solo como apoyo en la organización inicial de datos, boceto de la ilustración y revisión de lenguaje. El análisis, interpretación o síntesis de los resultados son de total responsabilidad de los autores, sin intervención de la inteligencia artificial.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Nada a declarar.

DECLARACIÓN DE DISPONIBILIDAD DE DATOS

Todos los contenidos subyacentes al texto del artículo están dentro del manuscrito.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

No hay.

REFERENCIAS

- Jorge M. Popularidade de cigarro eletrônico entre jovens preocupa estudiosos, que temem danos à saúde bucal e novo estímulo à dependência de nicotina. *Jornal Unesp* [Internet]. 2023 maio 4; [acesso 2025 fev 10]. Disponível em: <https://jornal.unesp.br/2023/05/04/popularidade-de-cigarro-eletronico-entre-jovens-preocupa-estudiosos-que>
- Ministério da Saúde (BR) [Internet]. Brasília, DF: MS; [sem data]. Narguilé e cigarro eletrônico: modismo entre jovens, 2018 maio 3; [acesso 2025 fev 10]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-brasil/eu-quer-o-parar-de-fumar/noticias/2018/narguile-e-cigarro-eletronico-modismo-entre-jovens>
- Gotts J, Jordt S, McConnell R, et al. What are the respiratory effects of e-cigarettes? *BMJ*. 2019;366:l5275. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.l5275> Erratum in: *BMJ*. 2019;367:l5980. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.l5980>
- Tzortzi A, Kapetanstradaki M, Evangelopoulou V, et al. A systematic literature review of e-cigarette-related illness and injury: not just for the respirologist. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(7):2248. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph17072248>
- Tang M, Tang Y. Can electronic-cigarette vaping cause cancer? *J Cancer Biol*. 2021;2(3):68-70. doi: <https://doi.org/10.46439/cancerbiology.2.027>
- University of York. Centre for Reviews and Dissemination [Internet]. New York: University of York; 2019. PROSPERO - International prospective register of systematic reviews. 2023. [acesso 2025 ago 31]. Disponível em: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. 2009;62:1006-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.005>
- National Toxicology Program. OHAT risk of bias rating tool for human and animal studies [Internet]. Research Triangle Park: National Institute of Environmental Health Sciences; 2015. [acesso 2026 maio 18]. Disponível em: https://ntp.niehs.nih.gov/sites/default/files/ntp/ohat/pubs/riskofbiastool_508.pdf



9. Julian PT, Higgins RL, Morgan AA, et al. A tool to assess risk of bias in non-randomized follow-up studies of exposure effects (ROBINS-E). *Environ Inter.* 2024;186(108602):1-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.108602>
10. Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Latino-Am Enfermagem.* 2007;15(3):508-11. doi: <https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>
11. Guedes Pinto T, Magalhães F, Renno A, et al. Does waterpipe smoke induce genotoxicity (DNA damage) in mammalian cells in vivo? A systematic review. *Toxicol Mech Methods.* 2025;35(3):240-9. doi: <https://doi.org/10.1080/15376516.2024.2411381>
12. Hamad S, Brinkman M, Tsai Y, et al. Pilot study to detect genes involved in dna damage and cancer in humans: potential biomarkers of exposure to e-cigarette aerosols. *Genes (Basel).* 2021;12(3):448. doi: <https://doi.org/10.3390/genes12030448>
13. Tellez C, Juri D, Phillips L, et al. Cytotoxicity and genotoxicity of e-cigarette generated aerosols containing diverse flavoring products and nicotine in oral epithelial cell lines. *Toxicol Sci.* 2021;179(2):220-8. doi: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa174>
14. Guo J, Ikuemonisan J, Hatsukami D, et al. Liquid chromatography-nanoelectrospray ionization-high-resolution tandem mass spectrometry analysis of apurinic/aprimidinic sites in oral cell dna of cigarette smokers, e-cigarette users, and nonsmokers. *Chem Res Toxicol.* 2021;34(12):2540-8. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.1c00308>
15. Tommasi S, Caliri A, Caceres A, et al. Dereglulation of biologically significant genes and associated molecular pathways in the oral epithelium of electronic cigarette users. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3):738. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20030738>
16. Manyanga J, Ganapathy V, Bouharati C, et al. Electronic cigarette aerosols alter the expression of cisplatin transporters and increase drug resistance in oral cancer cells. *Sci Rep.* 2021;11(1):1821. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81148-0>
17. Kumar V, Abbas A, Fausto N, editores. Robbins & Cotran patologia: bases patológicas das doenças. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005.
18. Omaiye E, McWhirter K, Luo W, et al. High-nicotine electronic cigarette products: toxicity of juul fluids and aerosols correlates strongly with nicotine and some flavor chemical concentrations. *Chem Res Toxicol.* 2019;32(6):1058-69. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.8b00381>
19. Pandarathodiyil A, Ramanathan A, Garg R, et al. Lactate dehydrogenase levels in the saliva of cigarette and e-cigarette smokers (vapers): a comparative analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2021;22(10):3227-35. doi: <https://doi.org/10.31557/APJCP.2021.22.10.3227>
20. Yu V, Rahimy M, Korrapati A, et al. Electronic cigarettes induce DNA strand breaks and cell death independently of nicotine in cell lines. *Oral Oncol.* 2016;52:58-65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.10.018>
21. Tsai K, Hirschi Budge K, Lepre A, et al. Cell invasion, RAGE expression, and inflammation in oral squamous cell carcinoma (OSCC) cells exposed to e-cigarette flavoring. *Clin Exp Dent Res.* 2020;6(6):618-25. doi: <https://doi.org/10.1002/cre2.314>
22. Robin H, Trudeau C, Robbins A, et al. Inflammation and invasion in oral squamous cell carcinoma cells exposed to electronic cigarette vapor extract. *Front Oncol.* 2022;12:e917862. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.917862>
23. Lima J, Macedo C, Barbosa G, et al. E-liquid alters oral epithelial cell function to promote epithelial to mesenchymal transition and invasiveness in preclinical oral squamous cell carcinoma. *Sci Rep.* 2023;13(1):3330. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-30016-0>
24. Ganesan S, Dabdoub S, Nagaraja H, et al. Adverse effects of electronic cigarettes on the disease-naive oral microbiome. *Sci Adv.* 2020;6(22):eaaz0108. doi: <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaz0108>
25. Escobar Y, Morrison C, Chen Y, et al. Differential responses to e-cig generated aerosols from humectants and different forms of nicotine in epithelial cells from nonsmokers and smokers. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021;320(6):L1064-73. doi: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00525.2020>
26. Bardellini E, Amadori F, Conti G, et al. Oral mucosal lesions in electronic cigarettes consumers versus former smokers. *Acta Odontol Scand.* 2018;76(3):226-8. doi: <https://doi.org/10.1080/00016357.2017.1406613>
27. Al-Otaibi H, Baqasi A, Alhadrami H. Genotoxicity and mutagenicity assessment of electronic cigarette liquids. *Ann Thorac Med.* 2024;19(3):222-7. doi: https://doi.org/10.4103/atm.atm_59_24
28. Jitareanu A, Agoroaei L, Aungurenci O, et al. Electronic cigarettes' toxicity: from periodontal disease to oral cancer. *Appl Sci.* 2021;11(20):9742. doi: <https://doi.org/10.3390/app11209742>
29. Anda S, Sugimoto H, Yamada T, et al. Mechanisms of e-cigarette vape-induced epithelial cell damage. *Cells.* 2023;12(21):2552. doi: <https://doi.org/10.3390/cells12212552>



30. Silva A, Moreira J. Sais de nicotina e nicotina sintética: novos desafios para um velho problema. *Rev Bras Cancerol.* 2022;68(4):e-202846. Disponível em: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2022v68n4.2846>
31. Jelic M, Mandic A, Maricic S, et al. Oxidative stress and its role in cancer. *J Cancer Res Ther.* 2021;17(1):22-28. doi: https://doi.org/10.4103/jcrt.jcrt_862_16
32. Li J, Tan J, Wang T, et al. cGAS-ISG15-RAGE axis reprogram necroptotic microenvironment and promote lymphatic metastasis in head and neck cancer. *Exp Hematol Oncol.* 2024;13(1):63. doi: <https://doi.org/10.1186/s40164-024-00531-5>
33. Plemmenos G, Tzimogianni V, Fili C, et al. Contributing role of high mobility group box 1 signaling in oral cancer development and therapy. *Life (Basel).* 2023;13(7):1577. doi: <https://doi.org/10.3390/life13071577>
34. Liu C, Wu K, Li C, et al. SPP1⁺ macrophages promote head and neck squamous cell carcinoma progression by secreting TNF- α and IL-1 β . *J Exp Clin Cancer Res.* 2024;43(1):177. doi: <https://doi.org/10.1186/s13046-024-03255-w>
35. Xu Q, Ma H, Chang H, et al. The interaction of interleukin-8 and PTEN inactivation promotes the malignant progression of head and neck squamous cell carcinoma via the STAT3 pathway. *Cell Death Dis.* 2020;11(5):405. doi: <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2627-5>
36. Španko M, Strnadová K, Pavlíček A, et al. IL-6 in the ecosystem of head and neck cancer: possible therapeutic perspectives. *Int J Mol Sci.* 2021;22(20):11027. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms222011027>
37. Wallis SP, Stafford ND, Greenman J. Clinical relevance of immune parameters in the tumor microenvironment of head and neck cancers. *Head Neck.* 2015;37(3):449-59. doi: <https://doi.org/10.1002/hed.23736>
38. Pérez-Jardón A, Carvalho BFDC, Chamorro-Petronacci CM, et al. Impact of electronic nicotine delivery systems on oral mucosa: a cytopathological and molecular study. *J Oral Pathol Med.* 2026;55(3):331-9. doi: <https://doi.org/10.1111/jop.70095>

Recebido em 8/12/2025
Aprovado em 9/4/2026

Editora associada: Caroline Madalena Ribeiro. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-2690-5791>
Editora-científica: Anke Bergmann. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-1972-8777>



Este es un artículo publicado en acceso abierto (*Open Access*) bajo la licencia *Creative Commons Attribution*, que permite su uso, distribución y reproducción en cualquier medio, sin restricciones, siempre y cuando el trabajo original se cite correctamente.