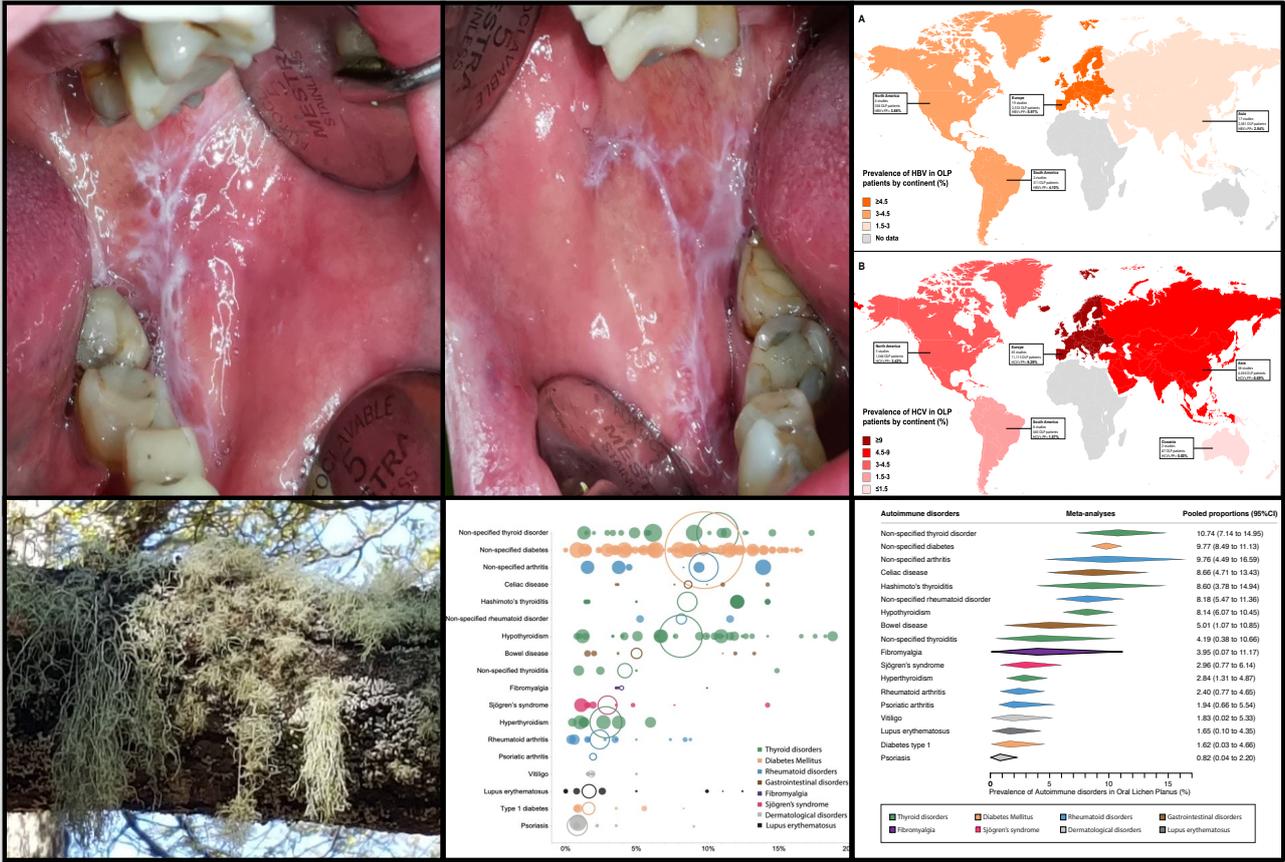




COMORBILIDADES EN EL LIQUEN PLANO ORAL, UN ANÁLISIS EN BASE A LA EVIDENCIA: IMPORTANCIA PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA



TESIS DOCTORAL

**COMORBILIDADES EN EL LIQUEN PLANO ORAL,
UN ANÁLISIS EN BASE A LA EVIDENCIA:
IMPORTANCIA PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA**

*PROGRAMA DE DOCTORADO EN
MEDICINA CLÍNICA Y SALUD PÚBLICA*

TERESA DE PORRAS CARRIQUE

Dirigida por:
Miguel Ángel González Moles
Pablo Ramos García

UNIVERSIDAD DE GRANADA

2022



Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Teresa de Porras Carrique
ISBN: 978-84-1117-631-6
URI: <https://hdl.handle.net/10481/79156>

La presente Tesis Doctoral está avalada por los siguientes artículos científicos publicados:

- De Porras-Carrique, T., González-Moles, M. Á., Warnakulasuriya, S., & Ramos-García, P. (2022). Depression, anxiety, and stress in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Clinical oral investigations*, 26(2), 1391–1408.

doi: 10.1007/s00784-021-04114-0

Factor de impacto (JCR): 3.607 (Primer Tercil)

- De Porras-Carrique, T., Ramos-García, P., Aguilar-Diosdado, M., Warnakulasuriya, S., & González-Moles, M. Á. (2022). Autoimmune disorders in oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *Oral diseases*, advance online publication.

doi: 10.1111/odi.14127.

Factor de impacto (JCR): 4.068 (Primer Tercil)

Por el siguiente artículo científico aceptado para su publicación:

- González-Moles, M. Á., De Porras-Carrique, T., Ramos-García, P. (2022). Association of oral lichen planus with hepatic disorders and hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*. [In Press]

Factor de impacto (JCR): 2.883 (Segundo Tercil)

Por la siguiente comunicación oral y póster en un Congreso de ámbito internacional:

- De Porras-Carrique, T., González-Moles, M. Á., Warnakulasuriya, S., & Ramos-García, P. (2022). Depression, anxiety, and stress in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. XVI Congreso de la Sociedad Española de Medicina Oral (SEMO).

Junio 2021.

Y por el siguiente premio de investigación concedido en un Congreso de ámbito internacional:

- De Porras-Carrique, T., González-Moles, M. Á., Warnakulasuriya, S., & Ramos-García, P. (2022). Depression, anxiety, and stress in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. Formato: Póster. XVI Congreso de la Sociedad Española de Medicina Oral (SEMO). Junio 2021.

Premio: Mejor Póster en la categoría ‘Revisión’

A mis padres,

“Enseñarás a volar,
pero no volarán tu vuelo.
Enseñarás a soñar,
pero no soñarán tu sueño.
Enseñarás a vivir,
pero no vivirán tu vida.
Sin embargo...
en cada vuelo,
en cada vida,
en cada sueño,
perdurará siempre la huella
del camino enseñado”.

Madre Teresa de Calcuta

AGRADECIMIENTOS

Una vez escrita mi Tesis Doctoral es imposible no detenerse un momento a mirar atrás, recapitular y pensar cómo he llegado hasta aquí, y dar las gracias a todas las personas que han hecho posible, de una manera u otra, haber logrado culminar este importante proyecto.

En primer lugar, quiero expresar mi más sincero agradecimiento al Prof. Dr. Miguel Ángel González Moles, Catedrático de Medicina Bucal de la Universidad de Granada, por confiar en mí desde el primer momento y acogerme con los brazos abiertos en este equipo. Ha sido un orgullo trabajar con un experto en el tema, al que atribuyo de forma principal e inequívoca el mérito de este trabajo. Sus valiosas ideas de investigación, su posterior planteamiento y abordaje, la compleja interpretación de los resultados y su impecable dedicación, demuestran su alto grado de capacitación e implicación profesional avalada por su trayectoria y su currículum. Ha sido un gran director de este proyecto. Sin sus sabios consejos, siempre útiles, y su constancia para hacerme seguir con el trabajo, nunca lo hubiese logrado. Gracias también al Dr. Pablo Ramos García, Profesor Ayudante Doctor de la Universidad de Granada, por su disponibilidad y paciencia infinita que hizo que nuestras interminables reuniones por teléfono redundaran en ciencia de calidad. A ambos les debo muchos conocimientos que generosamente han compartido conmigo a lo largo de este largo camino, ya que gracias a su valiosa profesionalidad he aprendido a diseñar, conducir y cuidar cada detalle de los trabajos de investigación. Gracias por haberme dirigido, enseñado y permitido recorrer este camino juntos, por hacerme crecer personal y profesionalmente desde el trabajo de fin de grado y máster, pero, sobre todo, gracias por haber sido mucho más que los directores de este estudio.

Al Dr. Manuel Aguilar Diosdado, Catedrático de Endocrinología y Nutrición de la Universidad de Cádiz, por su participación en este proyecto compartiendo sus preciados conocimientos. Agradezco enormemente su dedicación, perseverancia y tolerancia.

Siempre a mi lado, mis padres y mis hermanos, gracias por darme todo sin esperar nada a cambio, por ser un apoyo incondicional en mi vida, por acompañarme en los momentos difíciles y enseñarme que lo único imposible es aquello que no se intenta con esfuerzo y constancia.

A Antonio, por no dejar de creer en mí. Porque, a pesar de la distancia, su apoyo y cariño, el sentirle siempre cerca, me ha ayudado a culminar este proceso.

A Javier, Maricruz y Lucía por haber sido una pequeña familia en el trabajo, por vuestro respaldo y comprensión. Gracias a Javier por su dedicación, por todo lo que me ha enseñado y por transmitirme no sólo conocimientos prácticos de la profesión, sino también aquellos más importantes sobre la ética en el trabajo y la importancia de la empatía con el paciente.

A mis amigos y compañeros de promoción, por compartir conmigo la pasión por la odontología, y por brindarme este apoyo y ánimo constante.

Y a mis amigas del alma, gracias por todos estos años impulsándome a cumplir mis sueños.

A todos aquellos que durante este tiempo han ayudado a que esta tesis sea hoy una realidad, muchas gracias.

ÍNDICE

RESUMEN	16
INTRODUCCIÓN	21
OBJETIVOS	36
MATERIAL Y MÉTODOS	40
Diseño del marco contextual.....	42
Protocolo.....	42
Estrategia de búsqueda.....	43
Criterios de elegibilidad.....	43
Extracción de datos.....	44
Evaluación de la calidad y del riesgo de sesgo.....	44
Validación de la calidad metodológica.....	44
Análisis estadístico.....	45
RESULTADOS	49
Análisis cualitativo y cuantitativo (metaanálisis) de comorbilidades psicológicas en pacientes con liquen plano oral.....	51
Búsqueda en la literatura.....	51
Características del estudio.....	51
Evaluación cualitativa.....	52
Evaluación cuantitativa (metaanálisis).....	53
Evaluación cuantitativa (análisis secundarios).....	56
Análisis cualitativo y cuantitativo (metaanálisis) de comorbilidades autoinmunes en pacientes con liquen plano oral.....	57
Búsqueda en la literatura.....	57
Características del estudio.....	57
Evaluación cualitativa.....	58
Evaluación cuantitativa (metaanálisis).....	59

Evaluación cuantitativa (análisis secundarios).....	69
Análisis cualitativo y cuantitativo (metaanálisis) de comorbilidades hepáticas en pacientes con liquen plano oral.....	70
Búsqueda en la literatura.....	70
Características del estudio.....	70
Evaluación cualitativa.....	71
Evaluación cuantitativa (metaanálisis).....	71
Evaluación cuantitativa (análisis secundarios).....	77
DISCUSIÓN.....	79
Comorbilidades relacionadas con la esfera psicológica en liquen plano oral.....	81
Enfermedades autoinmunes asociadas al liquen plano oral.....	85
Comorbilidades hepáticas en liquen plano oral.....	89
CONCLUSIONES.....	94
REFERENCIAS.....	98
PUBLICACIONES.....	107

RESUMEN

El liquen plano oral (LPO) es una enfermedad inflamatoria crónica de carácter autoinmune y de etiología desconocida. Se trata de un trastorno muy prevalente que afecta en torno a un 1% de la población general, con datos significativamente variables según el área geográfica. Esta enfermedad está considerada como un desorden oral potencialmente maligno, con un riesgo de malignización de aproximadamente el 1%. Una característica reconocida y aceptada del LPO es su posible asociación con algunos desórdenes psicológicos como la depresión, ansiedad o el estrés. La asociación del LPO con algunos procesos autoinmunes -como el hipotiroidismo, la diabetes mellitus tipo 1, el síndrome de Sjögren y la artritis reumatoide- apunta a la posibilidad de que los pacientes afectados por LPO estén desarrollando en realidad un estatus autoinmune que les predispone a la autoagresión hacia diferentes dianas. Además, la importancia de la asociación entre enfermedad hepática y LPO radica en que muchos de estos trastornos (hepatitis C, hepatitis B, cirrosis, esteatosis hepática) se comportan como factores de riesgo para el desarrollo de carcinoma hepatocelular. El objetivo de la presente Tesis Doctoral fue analizar cualitativa y cuantitativamente, en base a la evidencia, la prevalencia de comorbilidades en pacientes con LPO, y si éstas comorbilidades requieren un cambio en la práctica clínica en el manejo de esta enfermedad. La metodología empleada en esta Tesis siguió los siguientes pasos: mediante una búsqueda exhaustiva de estudios en diferentes bases de datos (MEDLINE/PubMed, Embase, Web of Science, Scopus, PsychInfo y Google Scholar) sin restricciones por idioma o fecha de publicación, se identificó un elevado número de trabajos de investigación de nivel primario que comunicaban las prevalencias de comorbilidades en pacientes con LPO - psicológicas (n = 51), autoinmunes (n = 153) y hepáticas (n = 146)-. Los resultados de la presente Tesis Doctoral constatan altas prevalencias de estos trastornos en pacientes con LPO, así como su asociación significativa con esta enfermedad desde un punto de vista metaanalítico. En relación a los desórdenes psicológicos, se encontró una alta prevalencia de depresión (proporciones combinadas, *pooled proportions* [PP] = 31,19%, intervalos de confianza del 95% [IC 95%] = 22,27 - 40,82), ansiedad (PP = 54,76%, IC 95% = 42,06 - 67,17) y estrés (PP = 41,10%, IC 95% = 32,18 - 50,32) en pacientes con LPO. Además, los pacientes con LPO presentaron una frecuencia relativa significativamente mayor que el grupo de control sin LPO para la depresión (*odds ratio* [OR] = 6,15, IC 95% = 2,73 - 13,89, $p < 0,001$), la ansiedad (OR = 3,51, IC 95% = 2,10 - 5,85, $p < 0,001$) y el estrés (OR = 3,64, IC 95% = 1,48 - 8,94, $p = 0,005$). Los metaanálisis de subgrupos señalaron la relevancia de la participación de psicólogos y psiquiatras en el diagnóstico de estos desórdenes en pacientes con LPO. El análisis de metarregresión multivariable constató la importancia de la comorbilidad de la depresión-ansiedad en los pacientes con LPO. Los resultados también indicaron la existencia de una alta prevalencia y una fuerte asociación entre el LPO y algunos trastornos autoinmunes, especialmente en lo que respecta a la enfermedad tiroidea (PP = 7,96%, IC 95% = 6,32 - 9,75; OR = 1,99, IC 95% = 1,60 - 2,49, $p < 0,001$) y la diabetes mellitus (PP = 9,41%, IC 95% = 8,16 - 10,74; OR = 1,64, IC 95% = 1,34 - 2,00, $p <$

0,001). Por otro lado, se necesitan futuros estudios para mejorar nuestro conocimiento en base a la evidencia sobre la asociación entre el LPO y otras enfermedades autoinmunes (fibromialgia, trastornos gastrointestinales, enfermedades reumáticas, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso y enfermedades dermatológicas). También hemos demostrado que los pacientes con LPO presentan altas prevalencias y una fuerte magnitud de asociación con enfermedades hepáticas de carácter premaligno (hepatitis B [PP = 3,90%, IC 95% = 1,90 - 6,44; OR = 1,62, IC 95% = 1,01 - 2,40, p = 0,02], hepatitis C [PP = 7,14%, IC 95% = 5,46 - 9,00; OR = 4,09, IC 95% = 2,77 - 6,03, p < 0,001], cirrosis [PP = 4,27%, IC 95% = 1,22 - 8,58; OR = 5,58, IC 95% = 1,83 - 16,96, p = 0,002] y esteatosis hepática [PP = 7,06%, IC 95% = 1,51 - 15,47; OR = 5,71, IC 95% = 0,97 - 33,60, p = 0,05]), y carcinoma hepatocelular (PP = 9,13%, IC 95% = 4,12 - 15,66; OR = 3,10, IC 95% = 1,14 - 8,43, p = 0,03). La presente Tesis Doctoral permite extraer las siguientes conclusiones que se detallan a continuación: los pacientes con LPO presentan con más frecuencia comorbilidades psicológicas, autoinmunes y hepáticas que la población general; La historia clínica de los pacientes con LPO debe incluir preguntas relativas a su estado emocional, resultando aconsejable además la aplicación de cuestionarios simples que permitan detectar estas patologías con más precisión y fiabilidad, se aconseja la aplicación del cuestionario DASS-21 por haber sido el más eficiente para detectar en el ámbito odontológico conjuntamente depresión, ansiedad y estrés; Los pacientes en los que exista una sospecha de patología emocional asociada al LPO deben ser remitidos para evaluación psicológica por parte de un especialista; Los pacientes con LPO deben someterse periódicamente a una determinación de TSH para descartar una enfermedad tiroidea y a una determinación periódica de glucosa en sangre venosa para descartar una diabetes mellitus; Los pacientes con LPO están predispuestos a desarrollar enfermedades hepáticas que se comportan como factores de riesgo de carcinoma hepatocelular, como la hepatitis B, la hepatitis C, la esteatosis hepática y la cirrosis hepática. También es probable, y en relación con nuestros resultados, que los pacientes con LPO tengan un mayor riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular. Parece razonable aconsejar que los pacientes con LPO sean investigados para descartar la presencia de patología hepática (serología de hepatitis y estudios ecográficos); Por último, los pacientes con enfermedades sistémicas que se comportan como comorbilidades significativas en el LPO deberían someterse a un examen de la cavidad oral para descartar la presencia de LPO.

INTRODUCCIÓN

Concepto del Liquen Plano Oral

El liquen plano es una enfermedad inflamatoria, crónica, recidivante, y de carácter autoinmune que normalmente alterna periodos sintomáticos y asintomáticos. Este desorden afecta muy frecuentemente a las membranas mucosas de la boca -liquen plano oral (LPO)-, aunque también puede manifestarse en la mucosa genital tanto masculina como femenina. Aproximadamente el 15% de los pacientes con LPO presentan lesiones extraorales, siendo otras afecciones del liquen plano cutáneo las uñas, la piel o el cuero cabelludo. Entre los signos más comunes cutáneos se encuentran las estrías de Wickham -hiperpigmentaciones de color oscuro-violáceo mayoritariamente de carácter pruriginoso-, alopecia fronto-temporal, y/o atrofia ungueal provocando la aparición de grietas y surcos.

Epidemiología

Según un metaanálisis publicado en 2019 (M. Á. González-Moles, Warnakulasuriya, et al., 2021), se ha demostrado que alrededor de un 1% de la población general presenta lesiones de LPO. En este metaanálisis se encontraron diferentes prevalencias en función de la distribución geográfica (M. Á. González-Moles, Warnakulasuriya, et al., 2021), siendo Europa el continente más afectado -prevalencia del 1,32%- y la India el área de menor prevalencia -0,49%-. No se evidenciaron diferencias considerables por sexo, y en relación a la edad de estos pacientes, también se encontraron resultados significativos, siendo el LPO más frecuente en mayores de 40 años.

Etiología

Aunque el origen del LPO se desconoce, hay indicios que señalan que esta enfermedad se desencadena debido a una respuesta autoinmune (Carrozzo, Porter, Mercadante, & Fedele, 2019) que ejercen células T citotóxicas CD8+ de etiología incierta hacia células basales y parabasales del epitelio oral, induciendo su apoptosis. Este proceso provocaría la aparición de unas lesiones estriadas blancas en la cavidad oral, que pueden ir acompañadas de lesiones atróficas, erosivas, bullosas, papulares o en placa.

Se han descrito en la literatura científica diversas lesiones similares al LPO que obedecen a factores identificables. Entre ellas se encuentran las denominadas reacciones liquenoides como estímulo al consumo de determinados fármacos -como la metildopa o el infliximab- (Ramon-Fluixa, Bagan-Sebastian, Milian-Masanet, & Scully, 1999), o como reacción directa de la mucosa oral ante restauraciones dentales en las que destaca la amalgama de plata. El tabaco y el alcohol,

a pesar de ser dos factores de riesgo en la transformación maligna del LPO, no son factores desencadenantes de este trastorno.

Manifestaciones clínicas

Las lesiones características del LPO son estrías reticulares blancas conocidas como estrías de Wickham, dando nombre al tipo de LPO más prevalente (LPO reticular) que se presenta en exclusividad en un 46% de los casos. En un 32% de los pacientes estas retículas pueden ir acompañadas de lesiones rojas (LPO atrófico o erosivo), siendo un pequeño porcentaje de pacientes el que desarrolla lesiones papulares, bullosas o en placas (M. Á. González-Moles, Warnakulasuriya, et al., 2021). Podemos encontrar lesiones de LPO alrededor de toda la mucosa oral, aunque destaca la mucosa yugal con un 67%, seguida de otras localizaciones menos comunes como la lengua, encías, labios, paladar, suelo de la boca o área retromolar (M. Á. González-Moles, Warnakulasuriya, et al., 2021). Cabe señalar que los melanocitos de la mucosa oral en algunos pacientes pueden activarse como consecuencia de la agresión inflamatoria dando lugar a lesiones pigmentadas.

Se conocen como *gingivitis descamativa* aquellas lesiones localizadas en la encía, que son desencadenadas principalmente por el LPO o el pénfigoide membranomucoso, compartiendo un cuadro clínico con otras enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso, la enfermedad de Behcet, el pénfigo vulgar, la enfermedad crónica injerto contra huésped o el eritema multiforme, entre otras (Lo Russo et al., 2008). Aunque se requiere un estudio histopatológico para confirmar su diagnóstico, la *gingivitis descamativa* suele presentarse como lesiones enrojecidas que a veces pueden ir acompañadas de lesiones de tipo erosivo. Esta enfermedad se caracteriza por localizarse en la encía cercana a la unión dento-gingival, de variable dimensión y de forma crónica. Una buena higiene oral es esencial en el tratamiento de los pacientes con *gingivitis descamativa* para evitar la aparición concomitante de *gingivitis* por placa, aunque esto supone un reto debido a su fuerte sintomatología, que cursa con dolor y sangrado. Es importante identificar qué tipo de enfermedad ha provocado estas lesiones para conseguir un correcto tratamiento.

Aproximadamente la mitad de los pacientes que padecen LPO no presentan sintomatología, que suele darse en aquellos con LPO exclusivamente reticular, dificultando su diagnóstico. Síntomas más notorios, como el dolor o el quemazón, suelen darse en aquellos pacientes con LPO erosivo, alterando negativamente el modo de vida de los mismos. Es habitual que estos pacientes perciban estas lesiones como ásperas o extrañas al tacto con la lengua.

Desorden oral potencialmente maligno

El LPO tiene un alto riesgo de transformación a cáncer oral en cualquier momento de la vida del paciente, cifrándose su tasa de malignización 1,14% de los pacientes (González-Moles, Ramos-García, & Warnakulasuriya, 2021), aunque cuando se consideran exclusivamente aquellos estudios que se realizan bajo criterios estrictos de calidad metodológica de la investigación, la tasa de malignización del LPO asciende al 2,28% de los pacientes (M. Á. González-Moles, Ramos-García, et al., 2021). La tasa anual de malignización se ha cifrado en un rango que oscila entre el 0,20% y el 1% de los casos. Por lo tanto, es imprescindible realizar un diagnóstico diferencial con otras enfermedades para un control y tratamiento satisfactorios, aunque parece que el carcinoma oral en pacientes con LPO cursa con buen pronóstico, ya que la mayoría de pacientes (85%) sobreviven a los 5 años (González-Moles et al., 2021). El hecho de que estos carcinomas se comporten de forma tan satisfactoria no se debe al tipo de seguimiento y tratamiento establecidos en los pacientes, sino a sus propias características biopatológicas. Además, se considera que el LPO es un campo de malignización al desarrollar carcinomas múltiples en un 11% de los pacientes (González-Moles et al., 2021).

La detección temprana del carcinoma oral resulta difícil, ya que este tipo de lesiones pueden despistar al especialista por su similitud con las lesiones características del LPO. Para su diagnóstico, es importante inspeccionar y palpar las lesiones, que suelen manifestarse como eritroplásicas, sólidas, excrecentes y circunscritas, o incluso úlceras que no curan en un plazo de tres semanas. Un estudio metaanalítico reciente (M. Á. González-Moles et al., 2019) evidencia que los factores que incrementan el riesgo de malignización de las lesiones son la localización lingual, la presencia de áreas atróficas o erosivas, el consumo de tabaco y alcohol, y la infección por el virus de la hepatitis C (VHC).

Diagnóstico diferencial del LPO

Debido a su semejanza clínica, existen lesiones que son fácilmente confundidas con el LPO, por lo que es importante tenerlas en consideración (Gonzalez-Moles & Ramos-García, 2022). Algunos aspectos clínicos sugieren enfermedades distintas al LPO como la unilateralidad, zonas de crecimiento exofítico y lesiones cutáneas típicas de otras enfermedades.

Reacciones liquenoides (RL). Son lesiones parecidas al liquen plano, ya que presentan retículas blancas y pueden acompañarse de lesiones atrófico-erosivas. Principalmente, estas pueden darse debido a la administración de fármacos o por contacto con materiales de uso en la práctica dental durante un largo periodo de tiempo.

Reacciones liquenoides por fármacos (RLF). La introducción de este término es débil al no haber evidencia científica suficiente para soportar la relación causal entre ningún medicamento y la presencia de lesiones orales con aspecto clínico-patológico de LPO. Se han comunicado un amplio número de drogas hipotéticamente implicadas en el desarrollo de RLC, aunque las que parecen tener un mayor soporte científico son la metildopa, el IFN-alfa, el Imatinib y el Infliximab. Clínicamente, las RLF, a pesar de ser parecidas al LPO, suelen ser lesiones unilaterales que desaparecen tras la supresión del fármaco. Sin embargo, el diagnóstico de las RLF es difícil, ya que algunos pacientes presentan más de una patología y por lo tanto toman varios fármacos al mismo tiempo (Asarch et al., 2009; Jacobson, Lamey, McCartan, MacDonald, & MacKie, 1995). Además, en numerosos pacientes no existe una relación temporal estrecha entre la toma del fármaco y la aparición de las lesiones, y pueden tardar largos periodos de tiempo en desaparecer tras la supresión del fármaco sospechoso (McCartan & Lamey, 2000). Los datos disponibles sugieren que estas lesiones podrían corresponder a casos de LPO en personas mayores que por motivos múltiples y frecuentes en esas edades, necesitan tomar fármacos. Esta idea está apoyada también por el frecuente consumo de fármacos en pacientes con LPO derivado de su asociación habitual con otras enfermedades sistémicas, entre las que se encuentran la diabetes, la hipertensión, la hepatitis, las enfermedades tiroideas y otros procesos autoinmunes que requerirán el empleo de drogas, muchas de las cuales han sido involucradas en el desarrollo de RLF (De Porras-Carrique, González-Moles, Warnakulasuriya, & Ramos-García, 2021; De Porras-Carrique, Ramos-García, Aguilar-Diosdado, Warnakulasuriya, & Ángel González-Moles, 2022; Gonzalez-Moles, De Porras-Carrique, & Ramos-García, 2022). Asimismo, actualmente se requiere realizar un protocolo estandarizado como el C-D-R (Challenge-dechallenge-rechallenge) o el algoritmo de Naranjo (Adverse Drug Reactions Probability Scale – APS) para responsabilizar a un fármaco concreto como causante de las RLF.

Reacciones liquenoides por contacto (RLC) con materiales dentales. Se deben al contacto estrecho y prolongado de la mucosa oral con materiales de restauración dental, destacando la amalgama de plata (Jensen, 1985; McParland & Warnakulasuriya, 2012) entre otros como el estaño, cinc o cobre. Las RLC suelen aparecer en pacientes de 50 años de edad lo que parece confirmar que son necesarios largos periodos de tiempo de contacto de la amalgama con la mucosa oral para su instauración. Con respecto a la clínica de estas lesiones, aparentemente son similares al LPO aunque son normalmente unilaterales y localizadas en las zonas posteriores de la mucosa yugal y en los bordes laterales de la lengua, en áreas cercanas a restauraciones dentales de amalgama de plata. Los primeros reportes de RLC por amalgama se produjeron en los años 60 del siglo pasado, aunque a pesar del tiempo transcurrido no se han acumulado suficientes evidencias científicas sobre los aspectos esenciales de estas lesiones (Jensen, 1985; McParland & Warnakulasuriya, 2012). La remisión de estas lesiones suele conseguirse al reemplazar las

restauraciones presuntamente causantes de las mismas por otros materiales. Al igual que las RLF, no se ha demostrado en la literatura científica que las RLC sean lesiones premalignas.

Enfermedad injerto contra huésped (EICH). Es una patología autoinmune o aloinmune que afecta al 50% de los pacientes receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas con un incremento del riesgo para su desarrollo en los enfermos que presentan un polimorfismo genético para la interleukina 1 (IL-1), -6, -10 y para el factor de necrosis tumoral- α (Probst et al., 2009). Generalmente presenta una clínica variable, de forma aguda o crónica. La EICH aguda es potencialmente mortal y suele manifestarse en la piel, al tracto gastrointestinal y al hígado, mientras que su forma crónica afecta a múltiples órganos y, en algunas ocasiones, la cavidad oral es la única localización con leves manifestaciones clínicas. Entre estas podemos encontrar: lesiones reticulares, erosivas, eritematosas o en placas parecidas al LPO, disminución del flujo salival similar al síndrome de Sjögren, mucocelos orales y cuadros de fibrosis oral con limitación de la apertura bucal. Para el diagnóstico de la EICH no siempre es necesario un estudio histopatológico, debiendo ser biopsiadas exclusivamente aquellas lesiones poco comunes. Los pacientes son receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas, con un riesgo de mortalidad superior al de la población general de desarrollar tumores sólidos en el transcurso de su evolución, sobre todo de la piel y las mucosas. No hay suficiente evidencia científica de la progresión a cáncer de estas lesiones.

Estomatitis crónica ulcerativa (ECU). Presenta manifestaciones clínicas e histopatológicas similares al LPO. A diferencia de este, se ha podido identificar en lesiones de ECU la existencia de un patrón de anticuerpos antinucleares dirigidos hacia antígenos específicos en las células escamosas del epitelio estratificado oral (SES-ANA). Los SES-ANA se pueden detectar mediante técnicas de inmunofluorescencia directa (IFD) con un patrón de inmunopositividad nuclear en las células basales y parabasales del epitelio oral; así mismo, mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI), realizada sobre esófago de mono como sustrato, se demuestra la presencia de anticuerpos circulantes con el mismo patrón descrito para la IFD. Se ha identificado mediante inmunoblotting a la diana de agresión en la ECU, una proteína de 70 kDa denominada $\Delta Np63\alpha$. No obstante, no existe suficiente evidencia científica en la literatura actual que soporte la diferencia entre la ECU y el LPO.

Liquen plano penfigoide (LPP). Es una lesión atípica, generalmente con localización extraoral y de origen desconocido, a pesar de estar posiblemente relacionada con el consumo de determinados fármacos -IECA, sinvastatina, fármacos anti-PD-1 usados en el tratamiento antitumoral-, con algunos tumores -linfomas, cáncer de colon-, la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) o el tratamiento con fototerapia. El LPP presenta manifestaciones clínicas

también parecidas al LPO (reticulares blancas, erosivas y eritematosas) localizadas sobre todo en encía, mucosa yugal y paladar, junto a lesiones ampollares de la piel similares a las que aparecen en el penfigoide membrano mucoso y en el penfigoide bulloso. Hasta la fecha no se han reportado casos de transformación maligna del LPP.

Diagnóstico

El manejo del paciente con LPO es complicado, ya que conlleva una serie de criterios clínicos e histopatológicos a tener en consideración para conseguir un seguimiento y tratamiento satisfactorios.

Criterios clínicos. Se debe realizar una historia clínica completa, de forma correcta y detallada. En caso de sospecha de LPO, el odontólogo debe recoger, además de los principios básicos de la misma, los siguientes aspectos:

- La antigüedad de las lesiones, su curso clínico -crónico o recidivante- y en este último caso, la duración de los brotes y si éstos tienen una tendencia natural a desaparecer de forma completa, así como la duración de los periodos asintomáticos entre brotes.

- Debe consignarse asimismo su sintomatología y magnitud, al igual que si la aparición de los síntomas es de forma espontánea o no. A veces es necesaria la interconsulta de los pacientes con un ginecólogo ante la aparición de síntomas –dolor, escozor, dispareunia- en la mucosa genital.

- Se le deber preguntar a los pacientes sobre en qué medida afectan sus síntomas al desarrollo de actividades cotidianas.

- Los pacientes también deberían ser interrogados sobre los factores de riesgo de progresión a cáncer del LPO (consumo de tabaco y alcohol, y antecedentes de infección por VHC).

- Debería obtenerse información sobre los antecedentes de administración de fármacos o si el desarrollo de las lesiones ha tenido una relación temporal estrecha con algún fármaco concreto.

- Es importante preguntar al paciente acerca de la existencia de antecedentes de depresión, ansiedad o estrés, por estar estrechamente relacionadas con el LPO (De Porras-Carrique et al.,

2021). Aunque estos trastornos no hayan sido diagnosticados explícitamente por un especialista, el perfil emocional de los pacientes, detectado durante el interrogatorio, lo podría sugerir. Los antecedentes de otras enfermedades sistémicas (De Porras-Carrique et al., 2022; Gonzalez-Moles et al., 2022) también son fundamentales, ya que se ha demostrado que los desórdenes autoinmunes y hepáticos son muy prevalentes en los pacientes con LPO.

- Ha de consultarse sobre el antecedente de enfermedades neoplásicas y de trasplante de células madre hematopoyéticas.

La exploración clínica debe integrar la mucosa oral al igual que otras localizaciones relevantes del LPC como la piel, las uñas o el cuero cabelludo. El LPO se caracteriza por la existencia de lesiones reticulares blancas hiperqueratósicas, que pueden ir asociadas o no de lesiones atrófico-erosivas, eritematosas, papulares o en placas. El tamaño y localización de las mismas también debe recogerse meticulosamente, prestando especial atención a la mucosa yugal, lengua y encías. La exploración debe acompañarse de fotografías clínicas para un seguimiento exhaustivo de las lesiones y sus manifestaciones. Asimismo, es fundamental que el odontólogo registre la presencia de restauraciones dentales -particularmente amalgama de plata- próximas a las lesiones sospechosas de LPO, al igual que excluya posibles signos de carcinoma oral incipiente.

Criterios histopatológicos. En el estudio histopatológico del tejido biopsiado se deben observar una serie de peculiaridades:

- Infiltrado inflamatorio en banda y degeneración vacuolizante de la capa de células basales del epitelio oral.

- Displasia epitelial oral. Determinar su presencia y severidad, al ser el factor que más poderosamente condiciona el riesgo de evolución a cáncer de una lesión particular.

- Hiperplasia epitelial con hiperqueratosis, granulosis o acantosis.

- Atrofia epitelial.

- Cuerpos de Civatte o de coloides. Son estructuras rosadas eosinófilas.

- Espacios de Max-Joseph. Son hendiduras vacías en la unión entre el epitelio y el corion tras la destrucción de los queratinocitos de la capa basal.

- Crestas epiteliales en forma de dientes de sierra formadas como consecuencia de la profundización del epitelio hacia el corion.

- Mucositis de interfase. Es la presencia de linfocitos en el epitelio basal y parabasal.

Es importante seleccionar adecuadamente el área a biopsiar, ya que la encía es una zona normalmente desaconsejada al relacionarse con una inflamación gingival por placa regularmente vinculada al LPO pudiendo alterar su histología. Se deben incluir áreas eritematosas y reticulares siendo a veces necesario tomar más de una biopsia en distintas zonas incluyendo de forma imperativa aquellas zonas sospechosas de progresión a cáncer oral. Los hechos histológicos no son específicos y deben ser interpretados en el contexto de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. El uso de la *inmunofluorescencia directa* solo se realizaría en casos infrecuentes para excluir otras patologías.

Tratamiento

El LPO, al ser una enfermedad crónica y autoinmune, no tiene cura y la duración de su tratamiento no se puede predecir *a priori*. El LPO asintomático no precisa tratamiento y, por lo tanto, el odontólogo debe centrarse en el tratamiento de los pacientes con síntomas que obstaculizan el modo de vida de los pacientes en la realización de actividades cotidianas. Generalmente estos síntomas derivan de las lesiones erosivas por lo que el propósito del tratamiento sería eliminar o mejorar las mismas. Si el odontólogo fracasa en dicho tratamiento o simplemente no está lo suficientemente capacitado para tratar a estos pacientes, debe referir estos casos a un experto en la materia. Además, hay que tener en cuenta que muchas veces la mucosa oral no vuelve a su estado habitual y, por ende, algunas áreas siguen teniendo un aspecto enrojecido, en otras aparecen placas blancas o incluso pueden verse retículas más blancas tras el tratamiento.

En base a lo previamente comentado, se debe prestar atención a los fármacos que posiblemente afecten al desarrollo del LPO y, en caso de suprimirlos, se ha de consultar al médico responsable. Asimismo, si existen restauraciones de amalgama en contacto con estas lesiones deben cambiarse por otro material, y los factores traumáticos sobre la mucosa oral han de ser eliminados. El paciente debe asistir al dentista regularmente para revisar su estado periodontal y evitar un agravamiento de los síntomas propios del LPO por gingivitis. Es posible que los pacientes con LPO necesiten interconsultas con otros especialistas durante el tratamiento de este trastorno.

Tratamiento tópico

En el manejo del LPO sintomático se emplean principalmente los corticoides tópicos (Gonzalez-Moles et al., 2018; Gonzalez-Moles, Scully, M.A., & C., 2010; M. A. González-Moles & Scully, 2005b, 2005a). El tipo de corticoide y su vehículo de administración se elige en función de la complejidad del caso, a la mínima concentración compatible con la seguridad y efectividad del tratamiento. La mayoría de artículos en la literatura estudian el uso del propionato de clobetasol (en concentraciones entre 0,025% y 0,05%) y del acetónido de triamcinolona (en concentraciones entre 0,1 y 0,5%), siendo necesario prescribir formulaciones magistrales en muchas ocasiones. El propionato de clobetasol, al ser un corticoide de alta potencia, se emplea en casos severos y moderados, mientras que el acetónido de triamcinolona se usa en pacientes con lesiones más leves.

Los vehículos de elección en el tratamiento del LPO son las soluciones acuosas y el orabase. La administración de una solución acuosa está indicado para el tratamiento de lesiones extensas o profundas, ya que el enjuague con estas soluciones garantiza que todas las lesiones entren en contacto con el fármaco el tiempo prescrito. Además de que las soluciones acuosas pueden ser fácilmente ingeribles involuntariamente por el paciente, la mucosa oral sana también entra en contacto con el fármaco pudiendo desarrollar efectos secundarios indeseados. El orabase, al ser una pasta untuosa, se emplea en lesiones de fácil acceso y localización aunque se ha demostrado que en la mayoría de los casos no se mantiene durante mucho tiempo en la lesión. Su principal inconveniente deriva de la dificultad de controlar del tiempo en el que el fármaco está en contacto con la lesión y, en este sentido, algunos estudios han comunicado que más del 90% del fármaco se desprende de forma rápida.

En la literatura actual se ha descrito que los pacientes con síntomas crónicos que no tienen una tendencia natural a la remisión espontánea, o lesiones recidivantes con brotes muy frecuentes, han de ser tratados con *corticoterapia continuada*. Este tratamiento consistiría en tres fases con el fin de conseguir una resolución completa de la sintomatología del LPO:

- *Fase de ataque*. Esta primera fase consiste en tres aplicaciones diarias del fármaco durante 5 minutos hasta obtenerse una remisión de los síntomas de la enfermedad. Esta fase suele tener una duración aproximada de 15 o 20 días de tratamiento.

- *Fase de reducción*. Tras la fase de ataque, hay una reducción progresiva del número de aplicaciones aplicando el corticoide tópico prescrito fármaco tres veces a días alternos durante 15 o 20 días, seguidas de 2 aplicaciones a días alternos también durante 15 o 20 días.

- *Fase de mantenimiento*. Se trata de administrar el fármaco a dosis bajas para evitar posibles efectos adversos y en días alternos durante un periodo de tiempo razonable, que podría llegar a ser de 4 meses.

Existe un riesgo de episodios recidivantes en algún momento de su evolución clínica tras la supresión del fármaco y, por lo tanto, algunos pacientes requerirían largos periodos de tratamiento de mantenimiento, con bajas dosis de corticoides tópicos, para mantenerse libres de síntomas de la enfermedad. La reaparición de los síntomas obligará, por tanto, a reinstaurar nuevamente el tratamiento.

En casos en los que las lesiones de LPO evolucionan en brotes con una tendencia natural a su resolución espontánea, se aplicaría un *tratamiento a demanda*, en el que se aplica el fármaco tres veces al día durante unos 7-10 días, cuando los síntomas hayan desaparecido. El objetivo de este tratamiento consiste en abordar el brote reduciendo su duración. El clínico debe calcular la dosis de corticoide necesaria en función del número de brotes que presenta el paciente en un periodo de 6 meses y el número de días de tratamiento necesarios para yugular cada brote. Una pauta de tratamiento a demanda podría también seleccionarse para el tratamiento de las recidivas en pacientes que previamente han sido tratados con una pauta de corticoterapia continuada.

Los pacientes deben ser informados de todos los posibles efectos secundarios que pueden desarrollar a lo largo del tratamiento. Un 80% de los pacientes que empiezan la terapia tópica - generalmente con propionato de clobetasol- desarrollan una inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal en su función fisiológica de producción de cortisol. Los pacientes no presentan síntomas ante esta condición y suelen identificarse valores inferiores a 3µg/dL en una determinación de cortisol plasmático basal. La candidiasis aguda pseudomembranosa o eritematosa es otro de los efectos adversos más frecuentes, afectando alrededor de un 50% de los pacientes que han estado bajo el tratamiento de un corticoide de alta potencia y en solución acuosa durante un largo plazo. Como método de prevención en la aparición de esta infección fúngica, se añadiría nistatina 100.000 UI/cc a la fórmula magistral. Otros síntomas que pueden aparecer son la cara de luna y el hirsutismo, entre otros.

En pacientes en los que fracasa el tratamiento del LPO con corticoterapia tópica podría intentarse el empleo tópico de *inhibidores de la calcineurina* -ciclosporina, tacrólimus y pimecrólimus-. El tacrólimus 0.1% en pasta adherente es el más comúnmente elegido debido a su potencia, absorción y seguridad, a pesar de que algunos pacientes sientan quemazón oral durante un periodo de tiempo.

Ante el fracaso de los corticoides tópicos o inhibidores de la calcineurina, la *rapamicina* tópica podría ser una opción útil en el tratamiento del LPO.

Tratamiento sistémico

Además de usarse en el tratamiento tópico, los corticoides son los fármacos más empleados en la terapia sistémica de los pacientes con LPO. Suelen ser administrados fundamentalmente cuando los resultados ante el tratamiento tópico no han sido satisfactorios, o cuando las lesiones afectan zonas extraorales o intraorales severas en periodos cortos de 5 -7 días junto con cursos iniciales de corticoides tópicos previamente comentados.

La prednisona y prednisolona son los fármacos de elección con una pauta inicial de 0,5 - 1 mg/kg de peso/día, que habrá de reducirse progresivamente. Inevitablemente, el uso de corticoides sistémicos en largos periodos de tiempo suscita la aparición de efectos secundarios como la hipertensión, la osteoporosis o la inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal entre otros; en estos casos estaría indicada la interrupción o restricción de la dosis de estos fármacos. La azatioprina y la ciclosporina son inmunosupresores sistémicos que, pudiéndose administrar de forma exclusiva o junto a corticoides, pueden reducir o incluso suprimir el efecto de los efectos secundarios de los corticoides sistémicos. Otros fármacos que también pueden producir dicho efecto son el mofetil micofenolato, el metotrexato, la dapsona y la hidroxiclороquina. No obstante, se necesitan más estudios sobre el tema ya que la evidencia científica actual es escasa.

Agentes biológicos

Recientemente, se han publicado escasos estudios que proponen el uso de agentes biológicos como una alternativa para el manejo de otros desórdenes autoinmunes. Sin embargo, no hay suficiente evidencia científica que soporte esta cuestión.

Seguimiento de los pacientes

Aunque no se disponga de pautas de seguimiento idóneas, los pacientes con LPO deben cumplir un seguimiento de por vida, ya que su progresión a cáncer puede darse en cualquier momento del desarrollo de la enfermedad. También es esencial observar la eficacia del tratamiento y sus posibles efectos secundarios. Desafortunadamente, alrededor de un 75% de los pacientes enfermos no atienden a sus revisiones anuales pese a que el especialista les haya

insistido en su importancia debido al carácter premaligno de este trastorno (Gonzalez-Moles et al., 2018, 2017; Gonzalez-Moles, Scully, & Gil-Montoya, 2008).

Relación del LPO con otras comorbilidades de índole sistémico

Una enfermedad sistémica es aquella que afecta a varios órganos o tejidos del organismo a la vez, por lo que los pacientes con estas comorbilidades suelen requerir un tratamiento complejo. Ante la posibilidad de que un paciente presente varias enfermedades al mismo tiempo, cabe destacar que distintos fármacos estarían implicados en dicho tratamiento, siendo muchos de ellos tratamientos muy prolongados en el tiempo y pudiendo afectar a la calidad de vida del paciente.

A pesar de las controversias sobre la etiología del LPO, a lo largo de los años numerosos autores han puesto de manifiesto su posible asociación con otras enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, hipotiroidismo, síndrome de Sjögren, etc.), siendo frecuente encontrar un paciente individual con pluripatologías de índole sistémico como la hepatitis C, desórdenes psicológicos, diabetes, enfermedades gastrointestinales o tiroideas, etc. Generalmente se acepta que el LPO está asociado con algunos trastornos psicológicos, esencialmente con la depresión, la ansiedad y el estrés. El reconocimiento de estos desórdenes psicológicos en pacientes con LPO es especialmente complejo debido a la dificultad de explorar este aspecto en la clínica dental. Resulta vergonzoso para muchos pacientes revelar o reconocer que sufren un trastorno psicológico, por lo que el dentista juega un papel esencial en tratar de investigar dichos desórdenes y derivar estos pacientes a un especialista en el tema. Asimismo, la asociación del LPO con otros procesos autoinmunes como la diabetes o el hipotiroidismo señala la posibilidad de que los pacientes afectados por LPO realmente estén desarrollando un estatus autoinmune que predisponga a la autoagresión dirigida hacia diferentes dianas. Por último, desde hace algunos años, también se han publicado estudios de nivel primario que señalan una asociación del LPO con patología hepática, esencialmente VHB y VHC, cuya importancia de esta asociación radica en que muchos de estos trastornos se comportan como factores de riesgo para el desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC) (Llovet et al., 2021).

Algunos de estos desórdenes podrían pasar desapercibidos para el paciente por presentar en ocasiones una sintomatología clínica inespecífica o poco llamativa, lo que resalta el papel del dentista y en general de los profesionales de la salud que atienden a enfermos con LPO a la hora de sospechar estas posibles comorbilidades para así remitir a los enfermos para un diagnóstico definitivo de estas patologías.

OBJETIVOS

1. Analizar cualitativa y cuantitativamente, en base a la evidencia, la prevalencia de comorbilidades psicológicas, autoinmunes y hepáticas en pacientes con LPO.
2. Analizar cualitativa y cuantitativamente, en base a la evidencia, la magnitud de asociación existente entre LPO y comorbilidades psicológicas, autoinmunes y hepáticas.
3. Extraer y comunicar la información pertinente al respecto para hipotéticas modificaciones de la práctica clínica en el manejo de pacientes con LPO.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del marco contextual

Para el diseño de los trabajos publicados se cumplió cuidadosamente con las normas de las declaraciones PRISMA y MOOSE (Moher, Liberati, Tetzlaff, Altman, & PRISMA Group, 2009; Stroup et al., 2000), con el fin de mejorar la calidad de la presentación y comunicación científica en las revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados. También se siguieron estrechamente los criterios de *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (J. P. Higgins & Green, 2008) y de la guía metodológica del Instituto Joanna Briggs (Universidad de Adelaide, Australia) para revisiones sistemáticas sobre estudios de prevalencia (Aromataris E, 2020).

Para evaluar la prevalencia de patología sistémica entre los pacientes con LPO, se diseñó el siguiente marco contextual *CoCoPop*: *Population (Pop)* = Participantes con LPO diagnosticados por criterios clínicos y/o histopatológicos; *Condition (Co)* = Proporción de casos con comorbilidades sistémicas estudiadas en cada trabajo (i.e. trabajo 1: desórdenes psicológicos; trabajo 2: desórdenes autoinmunes; trabajo 3: desórdenes hepáticos); *Context (Co)* = Sus características asociadas (e.g. área geográfica, criterios diagnósticos, sexo, edad, consumo de alcohol y tabaco).

Para evaluar la magnitud de la asociación entre comorbilidades sistémicas y LPO, se diseñó el siguiente marco contextual *PECO* (*t, s*): *Population (P)* = Participantes con LPO diagnosticados por criterios clínicos y/o histopatológicos; *Exposure (E)* = Pacientes con comorbilidad sistémica; *Comparison (C)* = Controles sanos (es decir, no afectados por comorbilidades sistémicas); *Outcome (O)* = Magnitud de la asociación utilizando las odds ratios como medida del tamaño del efecto, con intervalos de confianza del 95%; *Timing (t)* = Sin restricciones por periodo de seguimiento o fecha de publicación; *Setting (s)* = Estudios observacionales publicados en cualquier idioma.

Protocolo

Con el objetivo de minimizar el riesgo de sesgo y mejorar la precisión y la veracidad de nuestras revisiones sistemáticas y metaanálisis, se realizó y presentó un protocolo en una base de datos mundialmente reconocida (PROSPERO; www.crd.york.ac.uk/PROSPERO; códigos de registro CRD42020222371, CRD42021269192 y CRD42022311154) siguiendo los principios de PRISMA-P (Shamseer et al., 2015).

Estrategia de búsqueda

En todas las revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados se buscaron estudios, sin fecha límite inferior, en las siguientes bases de datos: MEDLINE/PubMed, Embase, Web of Science y Scopus. Psychinfo se investigó adicionalmente, dado su carácter específico, para el análisis de la depresión, ansiedad y estrés en LPO (trabajo: De Porras-Carrique, T., González-Moles, M. Á., Warnakulasuriya, S., & Ramos-García, P. (2022). Depression, anxiety, and stress in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Clinical oral investigations*, 26(2), 1391–1408). Las búsquedas se llevaron a cabo mediante la combinación de términos tesauros de bases de datos (i.e., MeSH y Emtree) y términos libres, construidas con el fin de maximizar la sensibilidad. También se realizó un cribado adicional buscando manualmente en las listas de referencias de los estudios incluidos recuperados y utilizando Google. La gestión de cada referencia, así como la eliminación de los registros duplicados, se llevó a cabo mediante Mendeley v.1.19.8 (Elsevier, Amsterdam, Países Bajos).

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión. (1) Estudios originales, sin restricciones de idioma de publicación; (2) Estudios observacionales; (3) Estudios que analicen la prevalencia de comorbilidades psicológicas, autoinmunes y hepáticas estudiadas en pacientes con LPO (con o sin grupo control); (4) Cuando los resultados derivaron de la misma población de estudio, se incluyeron los más recientes o los que proporcionaron más datos; el uso de la misma población en diferentes estudios se determinó verificando el nombre y la afiliación de los autores, la ubicación del estudio, la fuente de los pacientes y el período de reclutamiento.

Criterios de exclusión. (1) Liqueen plano genital o cutáneo sin lesiones orales. También se excluyeron los estudios que reportaron datos conjuntos para el LP cutáneo y el LPO, sin poder extraer la información requerida. Las reacciones liquenoides tampoco se consideraron LPO; (2) Retracciones, revisiones o meta-análisis, informes de casos, editoriales, cartas, resúmenes de reuniones, comentarios personales o capítulos de libros; (3) Estudios realizados en animales o in vitro; (4) Falta de datos esenciales para los análisis estadísticos; (5) Ausencia de grupo de control sano para el análisis de la magnitud de la asociación.

La selección de artículos se realizó en dos fases. La primera se llevó a cabo mediante un cribado de títulos y abstracts, seleccionando los artículos que parecían cumplir los criterios de inclusión. La segunda fase consistió en la lectura de los artículos a texto completo, eliminando aquellos que no cumplieran con los criterios de exclusión previamente expuestos.

Extracción de datos

Los datos de los artículos seleccionados se extrajeron para ser trabajados a texto completo de un modo estandarizado, empleando un formulario de recogida de datos en hojas de cálculo mediante el software Excel v.16.53 (Microsoft. Redmond, WA, EE.UU). Se recogieron los siguientes datos: el primer autor, autor de correspondencia, año de publicación, área geográfica, índice de desarrollo humano del país, fuente de reclutamiento de los pacientes, diseño de estudio, tamaño muestral, desorden sistémico estudiado, periodo de reclutamiento y seguimiento, criterios diagnósticos de LPO y de las comorbilidades sistémicas, localización y aspecto clínico de las lesiones de LPO, marcadores (sexo y edad) y factores de riesgo de los pacientes (consumo de tabaco y alcohol), y tratamiento del LPO.

Evaluación de la calidad y del riesgo de sesgo

Para el análisis del riesgo de sesgo y de la calidad metodológica de los estudios de nivel primario, se utilizó la guía metodológica del Instituto Joanna Briggs para revisiones sistemáticas sobre estudios de prevalencia con el fin de evaluar el riesgo de sesgo y la calidad abordando cuestiones de prevalencia, específicas para los meta-análisis de proporciones.

Los siguientes ítems fueron críticamente evaluados para cada estudio individualmente: (1) “¿Fue la muestra representativa de la población diana?”; (2) “¿Fueron los pacientes reclutados de forma aleatoria?”; (3) “¿Fue el tamaño muestral adecuado?”; (4) “¿Fueron los sujetos de estudio y el escenario descritos en detalle?”; (5) “¿Se condujo el análisis de los datos con suficiente cobertura de la muestra identificada?”; (6) “¿Fueron objetivos y estandarizados los criterios empleados para medir la condición?”; (7) “¿Fue la medición fiable?”; (8) “¿Fue el análisis estadístico apropiado?”; (9) “¿Fueron los factores confundidores identificados y tenidos en consideración?”; (10) “¿Fueron identificadas adecuadamente las subpoblaciones de estudio?”. El riesgo de sesgo potencial se calificó para cada ítem como: “Sí” (bajo riesgo de sesgo potencial), “No claro” (moderado riesgo) o “No” (alto riesgo).

Validación de la calidad metodológica

La metodología seguida en estas revisiones sistemáticas y meta-análisis se diseñó y evaluó críticamente utilizando la herramienta "A Measurement Tool to Assess systematic Reviews" AMSTAR2 (Shea et al., 2017), diseñada originalmente como un instrumento para desarrollar, evaluar y validar revisiones sistemáticas de elevada calidad metodológica a través de 16 ítems: (1) “¿Fueron incluidos los componentes PICO en las preguntas de investigación y los criterios de inclusión de la revisión?”; (2) “¿Fue incluida en el informe de revisión una declaración explícita

de que los métodos de revisión se establecieron antes de la realización de la misma, y justificaba el informe cualquier desviación significativa del protocolo?"; (3) "¿Explicaron los autores de la revisión su selección de los diseños de estudio para su inclusión?"; (4) "¿Fue utilizada una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva en las revisiones?"; (5) "¿Realizaron los autores de la revisión la selección de estudios por duplicado?"; (6) "¿Realizaron los autores de la revisión la extracción de datos por duplicado?"; (7) "¿Proporcionaron los autores de la revisión una lista de los estudios excluidos y justificaron las exclusiones?"; (8) "¿Fueron los estudios incluidos descritos con suficiente detalle?"; (9) "¿Utilizaron los autores una técnica adecuada para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?"; (10) "¿Informaron los autores de la revisión sobre las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?"; (11) "Si se realizó un metaanálisis, ¿utilizaron los autores de la revisión métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?"; (12) "Si se realizó un metaanálisis, ¿evaluaron los autores de la revisión el impacto potencial del riesgo de sesgo en los estudios individuales sobre los resultados del metaanálisis u otra síntesis de la evidencia?"; (13) "¿Fueron los resultados de los estudios individuales identificados a la hora de interpretar o discutir los resultados de la revisión?"; (14) "¿Proporcionaron los autores de la revisión una explicación apropiada y discusión de cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?"; (15) "Si se realizó síntesis cuantitativa, ¿se realizó una investigación adecuada del sesgo de publicación (sesgo de estudios pequeños) y se discutió su probable impacto en los resultados de la revisión?"; (16) "¿Se informó en la revisión sobre cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiación que hayan recibido para su realización?".

Finalmente, la calificación global obtenida deriva de las debilidades en los dominios críticos (es decir, los ítems: 2, 4, 7, 9, 11, 13 y 15) y en los dominios no críticos. La confianza general en la metodología de cada revisión sistemática se calificó en uno de los cuatro niveles: "Alto", "Moderado", "Bajo" y "Críticamente bajo".

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se estimó la prevalencia de las comorbilidades psicológicas, autoinmunes y hepáticas en los pacientes con LPO, extrayendo numeradores (número total de pacientes con patología sistémica) y denominadores (casos de pacientes con LPO) crudos. Para este fin, calculamos proporciones con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%), contruidos de acuerdo al método *score* de Wilson (Agresti & Coull, 1998). Para minimizar la influencia de los estudios con valores extremos, hecho que normalmente acontece ante la presencia de eventos raros o tamaños muestrales pequeños, se estabilizó la varianza de las proporciones específicas de cada estudio mediante la transformación de Freeman-Tukey del doble

arcoseno (Freeman & Tuckey, 1950). Estas proporciones transformadas fueron metaanalizadas y secuencialmente retrotransformadas (Barendregt, Doi, Lee, Norman, & Vos, 2013; Miller, 1978), obteniendo así proporciones combinadas (PP) expresadas en forma de porcentaje. También se exploró la magnitud de asociación entre las comorbilidades sistémicas analizadas y el LPO estimando y combinando las odds ratio (OR) con su IC del 95%. En todos los metaanálisis se aplicó un modelo de efectos aleatorios ponderado por el inverso de la varianza (método de DerSimonian y Laird) (DerSimonian & Laird, 1986) para la estimación de las proporciones combinadas. Además, se construyeron forest plots para representar gráficamente los tamaños del efecto investigados, así como con fines de implementar análisis de inspección visual.

La heterogeneidad entre los estudios se evaluó usando el test Q de Cochran basado en χ^2 . Debido a la baja potencia estadística de este test, el nivel de significación se definió como $p < 0,10$, en cuyo caso asumimos que existió heterogeneidad estadística aparente. Además, cuantificamos la proporción de heterogeneidad con el estadístico I^2 de Higgins (J. P. T. Higgins & Thompson, 2002; J. P. T. Higgins, Thompson, Deeks, & Altman, 2003) -que describe el porcentaje de la variabilidad en las estimaciones del efecto que se debe a la heterogeneidad en lugar de al error de muestreo- donde valores del 25%, 50% y 75% pueden considerarse como baja, moderada o alta heterogeneidad, respectivamente. Con el objetivo de identificar posibles fuentes de heterogeneidad y determinar la prevalencia específica de subgrupos potenciales, se condujeron análisis estratificados previamente planificados (Borenstein & Higgins, 2013). Además, el efecto potencial de las covariables sobre la prevalencias metaanalizadas también se exploró mediante la conducción de análisis de metarregresión univariable y multivariable. No obstante, teniendo en cuenta el bajo número de observaciones comunicadas por algunos estudios de nivel primario para los análisis de metarregresión, los valores-p se recalcularon aplicando tests de permutaciones mediante simulaciones de Monte Carlo, con el propósito de obtener suficiente precisión (hasta 10,000 replicaciones por metarregresión) (J. P. T. Higgins & Thompson, 2004). La proporción de la varianza inter-estudio explicada por cada una de las covariables investigadas se estimó aplicando el método de la máxima verosimilitud restringida (método *REML*) (Thompson & Sharp, 1999) para el cálculo del estadístico R^2 ajustado en los análisis de metarregresión. Para representar gráficamente las líneas de metarregresión ajustadas derivadas de los análisis precedentes se contruyeron bubble plots.

Por último, se realizaron análisis secundarios para comprobar la estabilidad y fiabilidad de los resultados de los metanálisis. Se construyeron funnel plots aplicando el test de regresión Egger (Egger, Davey Smith, Schneider, & Minder, 1997) (considerándose $p_{\text{Egger}} < 0,10$ significativo) realizando una regresión lineal de las estimaciones del efecto sobre sus errores estándar, ponderando por $1/(\text{varianza de la estimación del efecto})$ y así evaluar la presencia

potencial de efectos de los estudios pequeños, tales como el sesgo de publicación (Sterne et al., 2011). Asimismo, se utilizó el método no paramétrico "Trim & Fill" para identificar y potencialmente corregir la asimetría del funnel plot (Duval & Tweedie, 2000). Por último, se realizaron análisis de sensibilidad para examinar la influencia de los estudios individuales de nivel primario sobre las estimaciones combinadas (Viechtbauer & Cheung, 2010). Para ello, los metanálisis se repitieron secuencialmente, omitiendo un estudio en cada turno (método "leave-one-out").

Todos los análisis estadísticos se practicaron utilizando el software Stata versión 16.1 (Stata Corp, College Station, TX, USA), tecleando manualmente la sintaxis de los comandos.

RESULTADOS

ANÁLISIS CUALITATIVO Y CUANTITATIVO (METAANÁLISIS) DE COMORBILIDADES PSICOLÓGICAS EN PACIENTES CON LIQUEN PLANO ORAL

Búsqueda en la literatura

El diagrama de flujo (Fig.1, trabajo: De Porras-Carrique, T., González-Moles, M. Á., Warnakulasuriya, S., & Ramos-García, P. (2022). Depression, anxiety, and stress in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Clinical oral investigations*, 26(2), 1391–1408) refleja el proceso de selección de los estudios incluidos. Se identificaron un total de 12.917 estudios publicados antes de Enero 2021 entre las siguientes bases de datos: 3.578 en MEDLINE/PubMed, 3.227 en Embase, 3.171 en Scopus, 2.931 en Web of Science, 10 en PsycInfo, y 3 a partir de métodos de búsqueda manual, de los cuales se encontraron dos en listas de referencias bibliográficas y uno en Google Scholar. Tras eliminar los estudios duplicados, se realizó un screening de títulos y abstracts en 4.920 estudios y, de estos, se eliminaron 3.250 registros en una primera fase que no cumplían los criterios de inclusión. 1.670 estudios se leyeron a texto completo y de estos, en una segunda fase, se excluyeron 1.445 estudios. Finalmente, se incluyeron 51 estudios en esta revisión sistemática y metaanálisis.

Características del estudio

Las características de los 51 estudios seleccionados se resumen en la Tabla 1 (trabajo: De Porras-Carrique, T., González-Moles, M. Á., Warnakulasuriya, S., & Ramos-García, P. (2022). Depression, anxiety, and stress in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Clinical oral investigations*, 26(2), 1391–1408). Estos recogen 6.815 pacientes con LPO y un tamaño muestral entre 9 y 803. Se encontraron estudios publicados entre 1992 y 2021, con distinta localización geográfica (25 en Europa, 15 en Asia, 5 en Sudamérica, 4 en Norteamérica y 2 estudios multicéntricos realizados en varios continentes). También se recogieron datos con respecto al especialista implicado en el diagnóstico de depresión, ansiedad y estrés, en el que predominó el especialista en medicina oral y/o patólogo, dentista o dermatólogo (46 estudios).

La prevalencia de depresión se reportó en un total de 33 estudios (4.031 pacientes), siendo Europa el continente a destacar con 16 estudios distribuidos en 10 países. Se utilizaron diferentes métodos diagnósticos de depresión: *Hospital and Anxiety Depression Scale* (HADS) en 6 estudios (503 pacientes), *Depression, Anxiety and Stress Scale* (DASS-21) en 5 estudios (163 pacientes), anamnesis en 4 estudios (948 pacientes), *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D) en 4 estudios (670 pacientes), *Beck Depression Inventory II* (BDI-II) en 2 estudios (161 pacientes),

Zung Self-Rating Depression Scale (SDS) en 1 estudio (100 pacientes) y *Center for Epidemiological Studies-Depression Scale* (CES-D) en otro estudio (91 pacientes).

La ansiedad fue la segunda comorbilidad psicológica más estudiada, ya que se identificaron prevalencias en 31 estudios (3.336 pacientes) en los que Europa también fue el continente predominante (16 estudios). Para diagnosticar este desorden se utilizaron: *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI) en 6 estudios (348 pacientes), *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAM-A) en 5 estudios (703 pacientes), HADS en 5 estudios (458 pacientes), DASS-21 en 5 estudios (163 pacientes), *Zung-Self Rating Anxiety Scale* (SAS) en 2 estudios (274 pacientes), anamnesis en 2 estudios (117 pacientes) y *Psychological General Well-Being Index* (PGWBI) en un estudio (67 pacientes). Tan solo un estudio (45 pacientes) utilizó múltiples tests. Sin embargo, 4 estudios (1.101 pacientes) no reportaron el método diagnóstico.

La prevalencia de estrés en pacientes con LPO se identificó en 24 estudios (3.450 pacientes). En este caso, los continentes con más estudios sobre el tema fueron Asia y Europa con 9 estudios respectivamente. Los métodos diagnósticos del estrés fueron: 5 estudios (163 pacientes) utilizaron DASS-21 test, 4 estudios (558 pacientes) mediante anamnesis, 2 estudios (302 pacientes) utilizaron *Perceived Stress Scale* (PSS-10). Además, solo un estudio utilizó *Ways of Coping Questionnaire* (WCQ), HADS, *General Perceived Stress Questionnaire* (PSQ), y *Test of Recent Experience* con 112, 49, 49 y 9 pacientes respectivamente.

La Tabla 2 (apéndice, trabajo: De Porras-Carrique, T., González-Moles, M. Á., Warnakulasuriya, S., & Ramos-García, P. (2022). Depression, anxiety, and stress in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Clinical oral investigations*, 26(2), 1391–1408) muestra en detalle las características de los 24 estudios metaanalizados. Se recogieron los siguientes datos: primer y último autor, autor de correspondencia, año de publicación, lugar de realización del estudio, continente, fuente de reclutamiento de los pacientes, periodo de reclutamiento y seguimiento de los pacientes, tamaño muestral de pacientes con LPO, tamaño muestral de pacientes con desórdenes psicológicos y LPO, tipo y diseño del estudio, localización y aspecto clínico de las lesiones de LPO, criterios diagnósticos de LPO y desórdenes psicológicos, y su tratamiento.

Evaluación cualitativa

Siguiendo la guía metodológica del Instituto Joanna Briggs (Universidad de Adelaide, Australia) para revisiones sistemáticas sobre estudios de prevalencia, se representó en la Figura 2 (trabajo: De Porras-Carrique, T., González-Moles, M. Á., Warnakulasuriya, S., & Ramos-García,

P. (2022). Depression, anxiety, and stress in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Clinical oral investigations*, 26(2), 1391–1408) el análisis de riesgo de sesgo de cada estudio individual. Se observó que no todos los estudios se realizaron con la misma escrupulosidad, encontrando un mayor riesgo de sesgo en los dominios Q2, Q9 y Q10. Por lo tanto, en la mayoría de los estudios no se reclutaron los pacientes de un modo adecuado, siendo dudoso o inexistente el muestreo aleatorio (ítem Q2). Además, es evidente la falta de control de factores potencialmente confundidores en los estudios en cuanto a su diseño, medición y/o comunicación (ítem Q9), y hay una falta de reporte de datos relevantes de las subpoblaciones de estudio -sexo, edad, consumo de alcohol y tabaco- (ítem Q10).

Evaluación cuantitativa (metaanálisis)

Los resultados de los metaanálisis se encuentran en la Tabla 2, además de estar representados gráficamente en la Figura 3 y en forest plots del apéndice (trabajo: De Porras-Carrique, T., González-Moles, M. Á., Warnakulasuriya, S., & Ramos-García, P. (2022). Depression, anxiety, and stress in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Clinical oral investigations*, 26(2), 1391–1408).

Depresión

Prevalencia de depresión en pacientes con LPO. Se observó que un 31,19% (IC 95% = 22,27 - 40,82) de los pacientes con LPO presentaron depresión. Sin embargo, este resultado alberga un alto grado de heterogeneidad ($I^2 = 97,14\%$, $p < 0,001$).

Magnitud de asociación entre depresión y LPO. Los resultados demostraron que existe una mayor frecuencia de presentar depresión en pacientes con LPO en comparación con el grupo control sin LPO (OR = 6,15, IC 95% = 2,72 - 13,89, $p < 0,001$).

Análisis de subgrupos. Se realizaron análisis estratificados por área geográfica, métodos diagnósticos de depresión, especialista encargado del diagnóstico de la depresión y método utilizados, idioma de publicación y sexo. Se encontraron resultados significativos entre continentes ($p < 0,001$), observándose las prevalencias más altas en Sudamérica (PP = 55,58%, IC 95% = 47,20 - 63,81) y Asia (PP = 43,35%, IC 95% = 22,91 - 64,97), seguidas de Europa y Norteamérica con prevalencias de 25,19% (IC 95% = 13,79 - 38,52) y 15,51% (IC 95% = 10,09 - 21,70) respectivamente. También se encontraron diferencias significativas en el método diagnóstico de depresión ($p < 0,001$), siendo el test DASS-21 el que presentó mayor prevalencia (PP = 68,75%, IC 95% = 38,76 - 92,32). Por otro lado, parece que los pacientes con LPO

diagnosticados de depresión por psicólogos (PP = 65,32%, IC 95% = 57,72 - 72,55) obtuvieron una mayor prevalencia ($p < 0,001$) que aquellos diagnosticados por psiquiatras (PP = 30,20%, IC 95% = 8,17 - 58,05) u otros especialistas (PP = 29,77%, IC 95% = 20,84 - 39,50). Sin embargo, no encontramos resultados significativos respecto al idioma de publicación de los estudios ($p = 0,39$), los estudios en inglés presentaron una prevalencia del 31,72% (IC 95% = 22,34 - 41,88) y en otro idioma del 23,74% (IC 95% = 12,46 - 36,90). Tampoco se observó significación ($p = 0,92$) entre hombres (PP = 14,32%, IC 95% = 0,00 - 41,75) y mujeres (PP = 18,96%, IC 95% = 4,96 - 37,93) con LPO.

Análisis de metarregresión. Las metarregresiones univariantes mostraron una mayor prevalencia de depresión en pacientes con LPO y ansiedad ($p < 0,001$), estrés ($p = 0,05$) y en aquellos residentes de países con un bajo índice de desarrollo humano ($p = 0,004$). No encontramos resultados significativos en el resto de variables estudiadas (sexo y edad los pacientes con LPO, año de publicación, consumidores de alcohol o tabaco, y riesgo de sesgo). Los resultados de un análisis de metarregresión multivariable revelaron que sólo la ansiedad mantuvo la significación estadística ($p = 0,02$), siendo probablemente la covariable más influyente asociada a la comorbilidad LPO-depresión (Fig.4, trabajo: De Porrás-Carriqué, T., González-Moles, M. Á., Warnakulasuriya, S., & Ramos-García, P. (2022). Depression, anxiety, and stress in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Clinical oral investigations*, 26(2), 1391–1408).

Ansiedad

Prevalencia de ansiedad en pacientes con LPO. La prevalencia de ansiedad en pacientes con LPO fue del 54,76% (IC 95% = 42,06 - 67,17) con un alto grado de heterogeneidad significativa ($I^2 = 98,00\%$, $p < 0,001$).

Magnitud de asociación entre ansiedad y LPO. Los pacientes con LPO presentaron una mayor frecuencia significativa de padecer ansiedad que el resto de la población (OR = 3,51, IC 95% = 2,10 - 5,85, $p < 0,001$).

Análisis de subgrupos. Se revelaron resultados significativos entre continentes ($p < 0,001$), con prevalencias extremadamente altas en Sudamérica (PP = 99,88%, IC 95% = 95,71 - 100,00) en comparación con el resto. El análisis entre los métodos diagnósticos de ansiedad también mostró diferencias significativas ($p < 0,001$), encontrando las mayores prevalencias entre los estudios que utilizaron el test STAI (PP = 91,29%, IC 95% = 66,16 - 100,00) y las menores entre los que utilizaron el SAS (PP = 10,41%, IC 95% = 7,01 - 14,36). Además, se observaron

resultados significativos entre los especialistas implicados en el diagnóstico de ansiedad en pacientes con LPO ($p < 0,001$), siendo los psiquiatras los que diagnosticaron un mayor número de pacientes con este trastorno (PP = 100,00%, IC 95% = 99,30 - 100,00) en comparación con los psicólogos (PP = 57,99%, IC 95% = 50,21 - 65,58) u otros especialistas (PP = 50,18%, IC 95% = 37,89 - 62,45) cuyas prevalencias fueron similares. Se observó, además, que los artículos escritos en un idioma distinto al inglés obtuvieron prevalencias significativamente mayores (PP = 96,13%, IC 95% = 82,71 - 100,00; $p < 0,001$). Por el contrario, las prevalencias entre hombres y mujeres no fueron significativas (hombres: 93,29%, IC 95% = 59,37 - 100,00; mujeres: PP = 88,12%, IC 95% = 59,09 - 100,00; $p = 0,96$).

Análisis de metarregresión. En los análisis de metarregresión univariable no se encontraron resultados significativos entre la edad y el sexo de los pacientes ni entre el resto de variables estudiadas, pero sí se encontraron diferencias significativas respecto al índice de desarrollo humano del país del estudio ($p = 0,03$).

Estrés

Prevalencia de estrés en pacientes con LPO. La prevalencia metaanalizada fue del 41,10% (IC 95% = 32,18 - 50,32) con una evidencia significativa de heterogeneidad entre los estudios ($I^2 = 96,11\%$, $p < 0,001$).

Magnitud de asociación entre estrés y LPO. Se observó una frecuencia de ansiedad significativamente mayor en pacientes con LPO que el grupo de control de la población general (OR = 3,64, IC 95% = 1,48 - 8,94, $p = 0,005$).

Análisis de subgrupos. Se encontraron diferencias significativas entre continentes ($p < 0,001$), siendo Sudamérica el área con mayor prevalencia de estrés en pacientes con LPO (PP = 70,28%, IC 95% = 51,86 - 86,15). Las diferencias entre el test diagnóstico de estrés también revelaron significaciones ($p < 0,001$), observándose mayores prevalencias al utilizar el test WCQ (PP = 91,29%, IC 95% = 66,16 - 100,00) y PSQ (PP = 79,48%, IC 95% = 50,76 - 98,13). Además, también se observaron resultados significativos entre los especialistas implicados en el diagnóstico de estrés en pacientes con LPO (psicólogo: PP = 59,98%; IC 95% = 52,23 - 67,49; especialista en medicina oral, patólogo, dentista o dermatólogo: PP = 39,90%, IC 95% = 30,96 - 49,18; $p = 0,001$). Las prevalencias también fueron significativas respecto al sexo de los pacientes ($p < 0,001$), obteniendo una mayor prevalencia en hombres (PP = 53,22%, IC 95% = 43,55 - 62,79), aunque los resultados según el idioma de publicación de los estudios no mostraron significación ($p = 0,142$).

Análisis de metarregresión. En los análisis de metarregresión univariable no se encontraron diferencias significativas entre los factores investigados (edad y sexo de los pacientes, consumo de alcohol y tabaco, lesiones rojas de LPO, año de publicación del estudio, e índice de desarrollo humano y riesgo de sesgo).

Evaluación cuantitativa (análisis secundarios)

Análisis de sensibilidad

Para este análisis, mediante el empleo del método “leave-one-out” -que consiste en la repetición de los metaanálisis mediante la omisión de un estudio por vez-, los resultados no variaron considerablemente. Por lo tanto, las estimaciones combinadas que se presentan no están influidas por un estudio específico de nivel primario.

Análisis del efecto de los estudios pequeños

Se confirmó la presencia de efecto de los estudios pequeños en las variables metaanalizadas (depresión: $p_{\text{Egger}} = 0,09$; ansiedad: $p_{\text{Egger}} = 0,01$; estrés: $p_{\text{Egger}} = 0,02$) mediante el test de regresión de Egger al observarse una asimetría estadísticamente significativa. El análisis de inspección visual de la asimetría de los funnel plots -sobre todo en lo que respecta a la variable de la ansiedad- fue complejo debido al considerable grado de heterogeneidad entre los estudios. No obstante, el método no paramétrico "Trim & Fill" no detectó la presencia de estudios no publicados. En resumen, se sospechó la presencia de efectos de estudios pequeños, pero se descartó potencialmente el sesgo de publicación.

Validación de la calidad metodológica

La metodología utilizada en esta revisión sistemática y metaanálisis fue desarrollada, evaluada y validada mediante la herramienta AMSTAR2, obteniendo una puntuación global “alta” (15/16). Ante esta calificación, este estudio presentó una sola debilidad no crítica respecto al ítem número 10, ya que no se recogieron fuentes de financiación de los estudios incluidos al ser un estudio observacional y, por lo tanto, no hay conflictos de intereses. Así, se pudo afirmar que la revisión proporciona un resumen preciso y completo de los resultados de los estudios disponibles que abordan la cuestión de interés.

ANÁLISIS CUALITATIVO Y CUANTITATIVO (METAANÁLISIS) DE COMORBILIDADES AUTOINMUNES EN PACIENTES CON LIQUEN PLANO ORAL

Búsqueda en la literatura

El proceso de selección de estudios en la literatura se ilustra en el diagrama de flujo (Fig. 1, trabajo: De Porras-Carrique, T., Ramos-García, P., Aguilar-Diosdado, M., Warnakulasuriya, S., & González-Moles, M. Á. (2022). Autoimmune disorders in oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. Oral diseases. Advance online publication). En Mayo 2021 se encontraron un total de 13.153 registros publicados antes de esta fecha, de los cuales 3.644 se identificaron en PubMed, 3.287 en Embase, 3.231 en Scopus, 2.991 en Web of Science y 5 a través de otras fuentes (3 mediante métodos de búsqueda manual y dos en Google Scholar). Una vez los duplicados fueron eliminados, se cribaron 4.979 títulos y abstracts y, de estos, 1.685 estudios fueron considerados potencialmente elegibles y se leyeron a texto completo. 153 estudios cumplieron con los criterios de inclusión y fueron elegidos para la realización de la revisión sistemática y metaanálisis.

Características del estudio

La Tabla 1 (trabajo: De Porras-Carrique, T., Ramos-García, P., Aguilar-Diosdado, M., Warnakulasuriya, S., & González-Moles, M. Á. (2022). Autoimmune disorders in oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. Oral diseases. Advance online publication) describe las características de los 153 estudios metaanalizados. Estos estudios, publicados entre 1958 y 2021, recogieron un total de 23.327 pacientes distribuidos en tamaños de muestra entre 6 y 956. Se identificaron estudios realizados en los cinco continentes: 70 estudios (11.402 pacientes) en Europa, 52 estudios (7.615 pacientes) en Asia, 12 estudios (2.083 pacientes) en Norteamérica, 10 estudios (958 pacientes) en Sudamérica, 4 estudios (479 pacientes) en Oceanía, 3 estudios (114 pacientes) en África y 2 estudios (676 pacientes) intercontinentales.

Se identificaron 18 trastornos autoinmunes. La prevalencia de diabetes mellitus (DM) tipo 1 en los pacientes con LPO se recogió en 5 estudios (489 pacientes). En cambio, 116 estudios (17.609 pacientes) no especificaron el tipo de diabetes que padecían los pacientes con LPO. Además, 3 estudios (65 pacientes) reportaron la prevalencia de fibromialgia en los pacientes con LPO. En cuanto a los trastornos gastrointestinales, las prevalencias de enfermedades intestinales y celíacas en pacientes con LPO se estudiaron en 6 estudios (361 pacientes) y 6 estudios (197 pacientes) respectivamente. En cuanto a los trastornos reumatoideos, 11 estudios (1.142 pacientes) comunicaron datos sobre la prevalencia de artritis reumatoide en pacientes con LPO, pero sólo un

estudio (155 pacientes) comunicó datos sobre la prevalencia de artritis psoriásica y 8 estudios (2.508 pacientes) comunicaron la prevalencia de artritis no especificada. Sin embargo, el tipo de trastorno reumatoide no se especificó en dos estudios (343 pacientes). La prevalencia del síndrome de Sjögren en pacientes con LPO se estudió en 8 estudios (1.079 pacientes) y la prevalencia del lupus eritematoso en estos pacientes se comunicó en 12 estudios (592 pacientes). Los datos sobre la prevalencia de trastornos dermatológicos como la psoriasis y el vitíligo en pacientes con LPO se comunicaron en 7 (1.215 pacientes) y 3 estudios (136 pacientes) respectivamente. Por último, respecto a los trastornos tiroideos, la prevalencia de la tiroiditis de Hashimoto en los pacientes con LPO se reportó en 6 estudios (1.158 pacientes), el hipertiroidismo en 8 estudios (2.965 pacientes), el hipotiroidismo en 34 estudios (5.403 pacientes), la tiroiditis en 5 estudios (658 pacientes) y 22 estudios (4.992 pacientes) no especificaron el tipo de trastorno tiroideo que padecían sus pacientes con LPO.

La Tabla S2 (apéndice, trabajo: De Porras-Carrique, T., Ramos-García, P., Aguilar-Diosdado, M., Warnakulasuriya, S., & González-Moles, M. Á. (2022). Autoimmune disorders in oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *Oral diseases*. Advance online publication) muestra una descripción más detallada de las características de cada estudio: primer y último autor, autor de correspondencia, año de publicación, lugar de realización del estudio, continente, fuente de reclutamiento de los pacientes, periodo de reclutamiento y seguimiento de los pacientes, tamaño muestral de pacientes con LPO, tamaño muestral de pacientes con desórdenes autoinmunes y LPO, tipo y diseño del estudio, localización y aspecto clínico de las lesiones de LPO, criterios diagnósticos de estas patologías y su tratamiento.

Evaluación cualitativa

Siguiendo la guía metodológica del Instituto Joanna Briggs (Universidad de Adelaide, Australia) para revisiones sistemáticas sobre estudios de prevalencia, el análisis de riesgo de sesgo de cada estudio se representa en la Figura 2 (trabajo: De Porras-Carrique, T., Ramos-García, P., Aguilar-Diosdado, M., Warnakulasuriya, S., & González-Moles, M. Á. (2022). Autoimmune disorders in oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *Oral diseases*. Advance online publication). Se observó que no todos los estudios se realizaron con la misma escrupulosidad, encontrando un mayor riesgo de sesgo en los dominios Q2, Q9 y Q10. Por lo tanto, en la mayoría de los estudios no se reclutaron los pacientes de un modo adecuado, siendo dudoso o inexistente el muestreo aleatorio (ítem Q2). Además, es evidente la falta de control de factores potencialmente confundidores en los estudios en cuanto a su diseño, medición y/o comunicación (ítem Q9), y hay una falta de reporte de datos relevantes de las subpoblaciones de estudio -sexo, edad, consumo de alcohol y tabaco- (ítem Q10).

Evaluación cuantitativa (metaanálisis)

Los datos descriptivos y analíticos obtenidos en este trabajo se resumen en la Tabla 2, la Figura 2 (bubble plot) y la Figura 3 (summary forest plot) (trabajo: De Porras-Carrique, T., Ramos-García, P., Aguilar-Diosdado, M., Warnakulasuriya, S., & González-Moles, M. Á. (2022). Autoimmune disorders in oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. Oral diseases. Advance online publication).

Diabetes mellitus

Prevalencia de diabetes en pacientes con LPO. Se calculó la prevalencia global de diabetes en pacientes con LPO obteniendo un resultado de 9.41% (IC 95% = 8,16 - 10,74) con un elevado grado de heterogeneidad ($I^2 = 85,25\%$; $p < 0,001$).

Magnitud de asociación entre diabetes y LPO. Los pacientes con LPO mostraron una mayor frecuencia significativa de padecer diabetes en comparación con el grupo control sin LPO (OR = 1,64; IC 95% = 1,34 - 2,00; $p < 0,001$).

Diabetes mellitus tipo 1

Prevalencia de diabetes mellitus tipo 1 en pacientes con LPO. La prevalencia metaanalizada fue del 1,62% (IC 95% = 0,03 - 4,66), con un grado evidente de heterogeneidad entre los estudios ($I^2 = 55,06\%$, $p = 0,06$).

Magnitud de asociación entre diabetes mellitus tipo 1 y LPO. Este análisis no pudo realizarse debido a la falta de datos. Sin embargo el único estudio publicado hasta la fecha reportó que los pacientes con LPO tienen una mayor frecuencia de presentar diabetes tipo 1 en comparación con la población general sin LPO (OR = 3,02; IC 95% = 0,12 - 74,90, $p = 0,50$).

Análisis de subgrupos. No se encontraron diferencias significativas entre los análisis estratificados por continentes ($p = 0,11$) o por sexo ($p = 0,83$).

Análisis de metarregresión. No se encontraron resultados significativos entre las variables estudiadas (edad de los pacientes, tabaco, alcohol, lesiones de LPO rojas, año de publicación y riesgo de sesgo).

Diabetes mellitus no especificada

Prevalencia de diabetes mellitus no especificada en pacientes con LPO. Se encontró una prevalencia de 9,77% (IC 95% = 8,49 - 11,13), detectando evidencias de heterogeneidad ($I^2 = 84,89\%$; $p < 0,001$).

Magnitud de asociación entre diabetes mellitus no especificada y LPO. Los pacientes con LPO mostraron una mayor frecuencia de diabetes no especificada que el grupo control de la población general (OR = 1,64, IC 95% = 1,34 - 2,01, $p < 0,001$).

Análisis de subgrupos. No se encontraron diferencias significativas entre los análisis estratificados por continentes ($p = 0,08$) o por sexo ($p = 0,30$).

Análisis de metarregresión. No se encontraron resultados significativos entre las variables estudiadas.

Fibromialgia

Prevalencia de fibromialgia en pacientes con LPO. La fibromialgia se observó en el 3,95% (IC 95% = 0,07 - 11,17) de los pacientes con LPO. No se detectaron evidencias de heterogeneidad entre los estudios ($I^2 = 0,00\%$, $p = 0,69$).

Magnitud de asociación entre fibromialgia y LPO. Se encontró una mayor frecuencia de fibromialgia entre los pacientes con LPO en comparación con el grupo de control de la población general (OR = 1,74, IC 95% = 0,06 - 50,43, $p = 0,75$), aunque no se pudo realizar el análisis metaanalítico ya que hasta la fecha sólo se ha publicado un estudio que reporte la magnitud de asociación entre estos trastornos.

Análisis de subgrupos. No se encontraron diferencias significativas entre los análisis estratificados por continentes ($p = 0,39$) o por sexo ($p = 0,17$).

Análisis de metarregresión. En los análisis de metarregresión univariable no se encontraron resultados estadísticamente significativos.

Desórdenes gastrointestinales

Prevalencia de desórdenes gastrointestinales en pacientes con LPO. Se estimó una prevalencia de 6,16% (IC 95% = 2,89 - 10,28), con un grado de heterogeneidad inter-estudio considerable ($I^2 = 56,18\%$, $p = 0,01$).

Magnitud de asociación entre desórdenes gastrointestinales y LPO. Los pacientes con LPO mostraron significativamente una mayor frecuencia de padecer trastornos gastrointestinales que el grupo de control sin LPO (OR = 12,38, IC 95% CI = 2,28 - 67,31, $p = 0,004$).

Enfermedad inflamatoria intestinal

Prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes con LPO. Los pacientes con LPO presentaron una prevalencia de 5,01% (IC 95% = 1,07 - 10,85), con evidencia de heterogeneidad entre los estudios ($I^2 = 67,63\%$; $p = 0,01$).

Magnitud de asociación entre la enfermedad inflamatoria intestinal y LPO. Se observó mayor frecuencia de enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes con LPO que el grupo de control de la población general (OR = 5,08, IC 95% = 0,24 - 106,80, $p = 0,30$), aunque no se pudo realizar el análisis estadístico al haberse publicado tan un solo estudio hasta la fecha reportando estos datos.

Análisis de subgrupos. No se encontraron diferencias significativas entre los análisis estratificados por continentes ($p = 0,07$) o por sexo ($p = 0,31$).

Análisis de metarregresión. En los análisis de metarregresión univariable no se encontraron resultados estadísticamente significativos.

Celiaquía

Prevalencia de celiaquía en pacientes con LPO. Los resultados revelaron una prevalencia de 8,66% (IC 95% = 4,71 - 13,43) sin detectar evidencias de heterogeneidad entre los estudios ($I^2 = 0,00\%$, $p = 0,63$).

Magnitud de asociación entre celiaquía y LPO. La frecuencia de presentar celiaquía fue significativamente mayor en aquellos pacientes con LPO en comparación con el grupo control (OR = 18,44; IC 95% = 2,40 - 141,43; $p = 0,005$).

Análisis de subgrupos. El análisis estratificado por continentes no pudo realizarse ya que todos los artículos incluidos se realizaron en Europa. Respecto al sexo de los pacientes, no se encontraron resultados significativos ($p = 0,70$).

Análisis de metarregresión. En los análisis de metarregresión univariable no se encontraron resultados estadísticamente significativos.

Desórdenes reumáticos

Prevalencia de desórdenes reumáticos en pacientes con LPO. Se encontró una prevalencia metaanalizada de 5,55% (IC 95% = 3,05 - 8,63), evidenciando un alto grado de heterogeneidad entre los estudios ($I^2 = 91,68\%$, $p < 0,001$).

Magnitud de asociación entre desórdenes reumáticos y LPO. Los desórdenes reumáticos resultaron ser más frecuentes en pacientes con LPO que en la población general (OR = 2,76, IC 95% = 0,80 - 9,53, $p = 0,11$).

Artritis reumatoide

Prevalencia de artritis reumatoide en pacientes con LPO. La prevalencia estimada fue del 2,40% (IC 95% = 0,77 - 4,65), identificándose un notable grado de heterogeneidad ($I^2 = 64,19\%$, $p < 0,001$).

Magnitud de asociación entre artritis reumatoide y LPO. Se encontró un mayor riesgo de presentar artritis reumatoide en pacientes con LPO que en aquellos sin LPO (OR = 2,34, IC 95% = 0,34 - 16,13, $p = 0,34$).

Análisis de subgrupos. No se encontró significación ($p = 0,77$) en el análisis de prevalencia por continentes. Sin embargo, se comunicó una mayor prevalencia significativa de artritis reumatoide ($p = 0,009$) en mujeres (PP = 2,57%, IC 95% = 0,19-6,62) que en hombres con LPO (PP = 0,00%, IC 95% 0,00 - 0,00).

Análisis de metarregresión. En los análisis de metarregresión univariable no se encontraron resultados estadísticamente significativos.

Artritis no especificada

Prevalencia de artritis no especificada en pacientes con LPO. La prevalencia fue de 9,76% (IC 95% = 4,49 - 16,59), con un considerable grado de heterogeneidad inter-estudio ($I^2 = 95,28\%$, $p < 0,001$).

Magnitud de asociación entre artritis no especificada y LPO. Los pacientes con LPO mostraron una mayor frecuencia de artritis no especificada que el grupo de control de la población general (OR = 3,10, IC 95% = 0,61 - 15,61, $p = 0,17$).

Análisis de subgrupos. El área con más prevalencia de artritis no especificada en pacientes con LPO fue Norteamérica con un 20,86% (IC 95% = 20,86 - 12,30, $p < 0,001$). No hubo diferencias significativas entre el sexo de los pacientes ($p = 0,68$).

Análisis de metarregresión. Se observaron diferencias significativas respecto a la edad de los pacientes con LPO ($p = 0,003$), aunque no se encontró significación en los análisis de metarregresión de otras variables estudiadas.

Artritis psoriática

Prevalencia de artritis psoriática en pacientes con LPO. La prevalencia metaanalizada fue del 1,94% (IC 95% = 0,66 - 5,54), aunque debido a la insuficiencia de datos la heterogeneidad no fue calculada.

Magnitud de asociación entre artritis psoriática y LPO. Este análisis no se pudo realizar debido a la falta de datos.

Enfermedad reumatoide no especificada

Prevalencia de enfermedad reumatoide no especificada en pacientes con LPO. La prevalencia estimada fue del 8,18% (IC 95% = 5,47 - 11,36), pero debido a la falta de datos no se pudo analizar la heterogeneidad.

Magnitud de asociación entre enfermedad reumatoide no especificada y LPO. La magnitud de la asociación no pudo calcularse debido a la insuficiencia de datos.

Análisis de subgrupos. No se pudo realizar el análisis debido a la insuficiencia de datos.

Síndrome de Sjögren

Prevalencia de síndrome de Sjögren en pacientes con LPO. Los resultados del metaanálisis revelaron una prevalencia del 2,96% (IC 95% = 0,77 - 6,14), con un notable grado de heterogeneidad entre los estudios ($I^2 = 73,53\%$, $p < 0,001$).

Magnitud de asociación entre síndrome de Sjögren y LPO. Los pacientes con LPO mostraron una mayor frecuencia de síndrome de Sjögren que el grupo control sin LPO (OR = 4,41, IC 95% = 0,68 - 28,43, $p = 0,12$).

Análisis de subgrupos. Oceanía destacó en el análisis de prevalencia por continente al ser el continente con mayor prevalencia de síndrome de Sjögren en pacientes con LPO (PP = 14,29%, IC 95% = 0,08 - 3,78, $p = 0,002$) respecto a Asia, Europa y Norteamérica.

Análisis de metarregresión. Se encontraron diferencias significativas respecto a la calidad metodológica de los estudios ($p = 0,018$), pero no encontramos resultados significativos respecto al resto de variables estudiadas.

Lupus eritematoso

Prevalencia de lupus eritematoso en pacientes con LPO. La prevalencia estimada fue del 1,65% (IC 95% = 0,10 - 4,35), con un grado significativo de heterogeneidad ($I^2 = 59,85\%$, $p = 0,01$).

Magnitud de asociación entre lupus eritematoso y LPO. Los pacientes con LPO mostraron una mayor frecuencia de lupus eritematoso que la población general (OR = 3,02, IC 95% = 0,12 - 74,90, $p = 0,50$), aunque no se pudo realizar un metaanálisis porque sólo se ha publicado un estudio hasta la fecha danto estos datos.

Análisis de subgrupos. Los resultados del análisis estratificado por continentes no mostró diferencias significativas ($p = 0,214$), mientras que sí se obtuvo significación por sexos (hombres: PP = 0,00%, IC 95% = 0,00 - 10,60; mujeres: 28,15%, IC 95% = 3,67 - 60,05; $p = 0,05$).

Análisis de metarregresión. No se encontró significación en las metarregresiones de las variables estudiadas.

Desórdenes dermatológicos

Prevalencia de desórdenes dermatológicos en pacientes con LPO. En los resultados del metaanálisis se observó una prevalencia del 0,89% (IC 95% = 0,14 - 2,05), sin evidencia de heterogeneidad entre los estudios ($I^2 = 25,38\%$, $p = 0,21$).

Magnitud de asociación entre desórdenes dermatológicos y LPO. Los pacientes con LPO mostraron una mayor frecuencia de presentar desórdenes dermatológicos que el grupo control sin LPO (OR = 0,95, IC 95% = 0,14 - 6,57, $p = 0,96$).

Psoriasis

Prevalencia de desórdenes dermatológicos en pacientes con LPO. La prevalencia estimada fue del 0,82% (IC 95% = 0,04 - 2,20), sin evidencia de heterogeneidad entre los estudios ($I^2 = 35,11\%$, $p = 0,16$).

Magnitud de asociación entre psoriasis y LPO. Los pacientes con LPO mostraron una mayor frecuencia de psoriasis que el grupo control de la población general, aunque no se pudo realizar un metaanálisis porque sólo se ha publicado un estudio hasta la fecha (OR = 0,50, IC 95% = 0,04 - 5,54, $p = 0,57$).

Análisis de subgrupos. No se encontraron diferencias significativas en el análisis estratificado por continentes ($p = 0,29$) o por sexo ($p = 0,13$).

Análisis de metarregresión. Se encontraron resultados significativos con respecto a la edad de los pacientes ($p = 0,007$), pero no se encontraron diferencias significativas para el resto de variables estudiadas.

Vitiligo

Prevalencia de vitiligo en pacientes con LPO. Se obtuvo una prevalencia del 1,83% (IC 95% = 0,02 - 5,33), con datos insuficientes para calcular la evidencia de heterogeneidad entre estudios.

Magnitud de asociación entre vitiligo y LPO. Los pacientes con LPO mostraron una mayor frecuencia de vitiligo que el grupo control, aunque no se pudo realizar un metaanálisis

porque sólo se ha publicado un estudio hasta la fecha dando estos datos (OR = 3,05, IC 95% = 0,12 - 76,26, p = 0,50).

Análisis de subgrupos. No se encontraron resultados significativos en el análisis de prevalencia por continentes (p = 0,36). Además, el análisis por sexo no pudo realizarse debido a la falta de datos.

Desórdenes tiroideos

Prevalencia de desórdenes tiroideos en pacientes con LPO. Se observó una prevalencia del 7,96% (95% CI = 6,32 - 9,75), con un alto grado de heterogeneidad ($I^2 = 92,17\%$, p < 0,001).

Magnitud de asociación entre desórdenes tiroideos y LPO. Los pacientes con LPO mostraron una mayor frecuencia significativa de presentar desórdenes tiroideos que el grupo control sin LPO (OR = 1,99, IC 95% = 1,60 - 2,49, p < 0,001).

Tiroiditis de Hashimoto

Prevalencia de tiroiditis de Hashimoto en pacientes con LPO. Se obtuvo una prevalencia estimada del 8,60% (IC 95% = 3,78 - 14,94), encontrando un alto grado de heterogeneidad inter-estudio ($I^2 = 87,25\%$, p < 0,001).

Magnitud de asociación entre tiroiditis de Hashimoto y LPO. La frecuencia de padecer tiroiditis de Hashimoto fue significativamente mayor en pacientes con LPO en comparación con la población general sin LPO (OR = 2,23, IC 95% = 1,76 - 2,82, p < 0,001).

Análisis de subgrupos. No se encontraron diferencias significativas en el análisis estratificado por continentes (p = 0,59) o por sexo (p = 0,60).

Análisis de metarregresión. Se encontraron diferencias significativas respecto a la calidad metodológica de los estudios (p = 0,049), pero no encontramos resultados significativos respecto al resto de variables estudiadas.

Hipertiroidismo

Prevalencia de hipertiroidismo en pacientes con LPO. Los resultados del metaanálisis reflejaron una prevalencia estimada del 2,84% (IC 95% = 1,31 - 4,87), con un considerable grado de heterogeneidad entre los estudios ($I^2 = 86,98\%$, $p < 0,001$).

Magnitud de asociación entre hipertiroidismo y LPO. Los pacientes con LPO padecer hipertiroidismo significativamente más frecuentemente que el grupo control de la población general (OR = 2,11, IC 95% = 1,22 - 3,63, $p = 0,007$).

Análisis de subgrupos. Se observaron diferencias significativas por área geográfica ($p = 0,03$), predominando el hipertiroidismo en pacientes con LPO europeos (PP = 3,38%, IC 95% = 0,57 - 8,08) con respecto a los asiáticos (PP = 1,88%, IC 95% = 0,56 - 3,88).

Análisis de metarregresión. No se encontraron diferencias significativas entre las variables estudiadas.

Hipotiroidismo

Prevalencia de hipotiroidismo en pacientes con LPO. Se obtuvo una prevalencia del 8,14% (IC 95% = 6,07 - 10,45). Sin embargo, este resultado presentó un alto grado de heterogeneidad inter-estudio ($I^2 = 84,51\%$, $p < 0,001$).

Magnitud de asociación entre hipotiroidismo y LPO. El hipotiroidismo resultó ser un trastorno significativamente más frecuente en los pacientes con LPO que en el grupo control de la población general (OR = 1,65, IC 95% = 1,08 - 2,53, $p = 0,021$).

Análisis de subgrupos. Se encontraron resultados significativos entre continentes ($p < 0,001$), observándose las prevalencias más altas en Oceanía (PP = 17,65%, IC 95% = 10,39 - 28,36) y las más bajas en Asia (PP = 4,46%, IC 95% = 2,09 - 7,57). Los resultados también fueron significativos entre el sexo de los pacientes ($p < 0,001$), destacando el hipotiroidismo en las mujeres (PP = 11,97%, IC 95% = 7,01 - 17,83) en comparación con los hombres (PP = 0,00%, IC 95% 0,00 - 0,00) con LPO.

Análisis de metarregresión. En los análisis de metarregresión univariable, se encontraron diferencias significativas respecto al aspecto clínico de los pacientes ($p = 0,041$), con prevalencias mayores de hipotiroidismo en pacientes con lesiones de LPO rojas.

Tiroiditis no especificada

Prevalencia de tiroiditis no especificada en pacientes con LPO. La prevalencia metaanalizada fue del 4,19% (IC 95% = 0,38 - 10,66), con un alto grado de evidencia de heterogeneidad ($I^2 = 84,79\%$, $p < 0,001$).

Magnitud de asociación entre tiroiditis no especificada y LPO. Este análisis no se pudo realizar debido a la insuficiencia de datos.

Análisis de subgrupos. No se encontraron diferencias significativas en el análisis estratificado por continentes ($p = 0,74$), aunque los resultados sí presentaron significación entre hombres (PP = 0,00%, IC 95% = 0,00 - 0,13) y mujeres (PP = 7,07%, IC 95% = 0,69 - 17,85; $p = 0,01$).

Análisis de metarregresión. No se encontraron diferencias significativas entre las variables estudiadas.

Desórdenes tiroideos no especificados

Prevalencia de desórdenes tiroideos no especificados en pacientes con LPO. Se observó una prevalencia del 10,74% (IC 95% = 7,14 - 14,95), con un alto grado de heterogeneidad entre los estudios ($I^2 = 94,42\%$, $p < 0,001$).

Magnitud de asociación entre desórdenes tiroideos no especificados y LPO. Los resultados demostraron una frecuencia significativamente mayor de presentar desórdenes tiroideos no especificados en los pacientes con LPO en comparación con los pacientes sin LPO (OR = 2,50, IC 95% = 1,61 - 3,86, $p < 0,001$).

Análisis de subgrupos. Tanto los análisis estratificados por área geográfica como por sexo presentaron diferencias significativas ($p < 0,001$). Las mayores prevalencias de estos desórdenes se encontraron en Norteamérica (PP = 32,85%, IC 95% = 21,97 - 44,73) y entre las mujeres (PP = 13,99%, IC 95% = 11,27 - 16,95).

Análisis de metarregresión. Se observaron diferencias significativas respecto al alcohol ($p = 0,016$), pero no se encontraron diferencias significativas entre el resto de las variables estudiadas.

Evaluación cuantitativa (análisis secundarios)

Análisis de sensibilidad

Los resultados de los metaanálisis no variaron considerablemente tras el empleo del método “leave-one-out”. Por lo tanto, las estimaciones agrupadas que se presentan no están influenciadas por un estudio específico de nivel primario.

Análisis del efecto de los estudios pequeños

El test de regresión de Egger mostró resultados significativos para la prevalencia de la diabetes no especificada ($p_{\text{Egger}} < 0,001$), fibromialgia ($p_{\text{Egger}} = 0,001$), artritis reumatoide ($p_{\text{Egger}} = 0,01$), psoriasis ($p_{\text{Egger}} = 0,05$) y vitiligo ($p_{\text{Egger}} = 0,03$) en pacientes con LPO. De este modo, la presencia de efectos de estudios pequeños podría descartarse para el resto de patologías: diabetes tipo 1 ($p_{\text{Egger}} = 0,19$), síndrome de Sjögren ($p_{\text{Egger}} = 0,20$), lupus eritematoso ($p_{\text{Egger}} = 0,19$), artritis no especificada ($p_{\text{Egger}} = 0,44$), enfermedad inflamatoria intestinal ($p_{\text{Egger}} = 0,21$), celiaquía ($p_{\text{Egger}} = 0,30$), tiroiditis de Hashimoto ($p_{\text{Egger}} = 0,29$), hipertiroidismo ($p_{\text{Egger}} = 0,11$), hipotiroidismo ($p_{\text{Egger}} = 0,17$), tiroiditis no especificada ($p_{\text{Egger}} = 0,42$) y desórdenes tiroideos no especificados ($p_{\text{Egger}} = 0,15$).

Validación de la calidad metodológica

La metodología utilizada en esta revisión sistemática y metaanálisis fue desarrollada, evaluada y validada mediante la herramienta AMSTAR2, obteniendo una puntuación global “alta” (15/16). Ante esta calificación, este estudio presentó una sola debilidad no crítica respecto al ítem número 10, ya que no se recogieron fuentes de financiación de los estudios incluidos al ser un estudio observacional y, por lo tanto, no hay conflictos de intereses. Por lo tanto, la revisión proporciona un resumen preciso y completo de los resultados de los estudios que abordan la cuestión de interés.

ANÁLISIS CUALITATIVO Y CUANTITATIVO (METAANÁLISIS) DE COMORBILIDADES HEPÁTICAS EN PACIENTES CON LIQUEN PLANO ORAL

Búsqueda en la literatura

El diagrama de flujo (Fig.S1, apéndice, trabajo: González-Moles, M. Á., De Porras-Carrique, T., Ramos-García, P. (2022). Association of oral lichen planus with hepatic disorders and hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis. Medicina oral, patología oral y cirugía bucal. [In Press]) representa el proceso de selección de estudios potencialmente elegibles en la literatura. Antes de Enero 2022, se recogieron 3.680 registros en PubMed, 3.487 en Embase, 3.449 en Scopus, 3.166 en Web of Science y 17 en listas de referencias, sumando un total de 13.782 estudios. Se revisaron 5.120 títulos y abstracts tras eliminar los registros duplicados y, de estos, 1.781 estudios se leyeron a texto completo. 146 estudios fueron finalmente incluidos y metaanalizados.

Características del estudio

Las características generales de los estudios incluidos en esta revisión sistemática y metaanálisis se resumen en la Tabla 1 (trabajo: González-Moles, M. Á., De Porras-Carrique, T., Ramos-García, P. (2022). Association of oral lichen planus with hepatic disorders and hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis. Medicina oral, patología oral y cirugía bucal. [In Press]). Se incluyeron 146 estudios, que reclutaron 21.187 pacientes, publicados entre 1989 y 2022 y cuyos tamaños de muestra de pacientes con LPO se encuentran en el rango entre 6 y 3.091. Además, al carecer de restricción de idioma en la estrategia de búsqueda de los estudios, se identificaron registros publicados en seis idiomas diferentes. El inglés fue el idioma predominante (137 estudios, 20.760 pacientes), aunque también se identificaron publicaciones en italiano (5 estudios, 284 pacientes), español (un estudio, 51 pacientes), ruso (un estudio 40 pacientes), francés (un estudio, 28 pacientes) y alemán (un estudio, 24 pacientes). La realización de los estudios incluidos tuvo lugar en todos los continentes, excepto África. Como era de esperar, la mayoría de estudios son de origen europeo (81 estudios, 12.560 pacientes) y asiático (45 estudios, 5.444 pacientes), siendo América (13 estudios, 2.031 pacientes) y Oceanía (3 estudios, 760 pacientes) notables minorías. No obstante, un estudio (237 pacientes) no reportó el país en el que se realizó.

Las 11 comorbilidades hepáticas que se identificaron fueron: hepatitis B (42 estudios, 5.749 pacientes), hepatitis C (121 estudios, 18.294 pacientes), hepatitis A (5 estudios, 1.007 pacientes), hepatitis D (2 estudios, 283 pacientes), hepatitis G (1 estudio, 34 pacientes), hepatitis

alcohólica (1 estudio, 59 pacientes), esteatosis hepática (4 estudios, 272 pacientes), cirrosis (9 estudios, 681 pacientes) y carcinoma hepatocelular (2 estudios, 104 pacientes). Sin embargo, el tipo de hepatitis y el tipo de enfermedad hepática no se reportó en 12 estudios (1.478 pacientes) y 14 estudios (2.107 pacientes) respectivamente.

La Tabla S2 (apéndice, trabajo: González-Moles, M. Á., De Porrás-Carriqué, T., Ramos-García, P. (2022). Association of oral lichen planus with hepatic disorders and hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*. [In Press]) muestra las características más específicas de estos estudios. Se recogieron los siguientes datos: primer y último autor, autor de correspondencia, año de publicación, lugar de realización del estudio, continente, fuente de reclutamiento de los pacientes, periodo de reclutamiento y seguimiento de los pacientes, tamaño muestral de pacientes con LPO, tamaño muestral de pacientes con comorbilidades hepáticas y LPO, tipo y diseño del estudio, localización y aspecto clínico de las lesiones de LPO, y criterios diagnósticos de LPO y de las patologías hepáticas.

Evaluación cualitativa

Siguiendo la guía metodológica del Instituto Joanna Briggs (Universidad de Adelaide, Australia) para revisiones sistemáticas sobre estudios de prevalencia, el análisis de riesgo de sesgo de cada estudio se representa en la Figura 1 (trabajo: González-Moles, M. Á., De Porrás-Carriqué, T., Ramos-García, P. (2022). Association of oral lichen planus with hepatic disorders and hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*. [In Press]). Se observó que no todos los estudios se realizaron con la misma escrupulosidad, encontrando un mayor riesgo de sesgo en los dominios Q2, Q9 y Q10. Por lo tanto, la mayoría de los estudios carecían de muestreo aleatorio o éste era dudoso (ítem Q2) además de ser evidente la falta de control de factores potencialmente confundidores en los estudios en cuanto a su diseño, medición y/o comunicación (ítem Q9) y hubo una falta de reporte de datos relevantes de las subpoblaciones de estudio -sexo, edad, consumo de alcohol y tabaco- (ítem Q10).

Evaluación cuantitativa (metaanálisis)

Hepatitis A

Prevalencia de hepatitis A en pacientes con LPO. La prevalencia metaanalizada fue del 2,95% (IC 95% = 0,00 - 10,34), con un alto grado de evidencia de heterogeneidad entre los estudios ($I^2 = 93,89\%$, $p < 0,001$).

Magnitud de asociación entre hepatitis A y LPO. Debido a la falta de datos, no se pudo realizar este análisis estadístico.

Análisis de subgrupos. Los resultados del análisis de prevalencia por continentes no fueron significativos.

Análisis de metarregresión. Los resultados del análisis de metarregresión univariable no fueron estadísticamente significativos para las variables estudiadas.

Hepatitis B

Prevalencia de hepatitis B en pacientes con LPO. Se observó una prevalencia estimada del 3,90% (IC 95% = 1,90 - 6,44), con un alto grado de evidencia de heterogeneidad entre los estudios ($I^2 = 93,38\%$, $p < 0,001$). El forest plot que representa la prevalencia de la hepatitis B en los pacientes con LPO se encuentra en la figura 2 (trabajo: González-Moles, M. Á., De Porrás-Carriquer, T., Ramos-García, P. (2022). Association of oral lichen planus with hepatic disorders and hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis. Medicina oral, patología oral y cirugía bucal. [In Press]).

Magnitud de asociación entre hepatitis B y LPO. Se observó que los pacientes con LPO tienen una mayor frecuencia significativa de padecer hepatitis B que la población general (OR = 1,62, IC 95% = 1,01 - 2,40, $p = 0,02$).

Análisis de subgrupos. El análisis estratificado reveló diferencias estadísticamente significativas entre continentes ($p = 0,03$), encontrando una mayor prevalencia de hepatitis B en pacientes con LPO europeos (PP = 5,97%, IC 95% = 1,74 - 12,06). Estos resultados se encuentran gráficamente representados en la Figura 4 (trabajo: González-Moles, M. Á., De Porrás-Carriquer, T., Ramos-García, P. (2022). Association of oral lichen planus with hepatic disorders and hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis. Medicina oral, patología oral y cirugía bucal. [In Press]). El análisis por sexos no resultó ser significativo (hombres: 9,28%, IC 95% = 1,76 - 20,53; mujeres: PP = 3,78%; IC 95% = 1,18 - 7,52, $p = 0,13$).

Análisis de metarregresión. En los análisis de metarregresión univariable no se encontraron resultados significativos entre las variables estudiadas.

Hepatitis C

Prevalencia de hepatitis C en pacientes con LPO. La prevalencia fue del 7,14% (IC 95% = 5,46 - 9,00), siendo la heterogeneidad entre estudios muy alta ($I^2 = 94,12\%$, $p < 0,001$). El forest plot que representa la prevalencia de la hepatitis C en los pacientes con LPO se encuentra en la Figura 3 (trabajo: González-Moles, M. Á., De Porrás-Carriqué, T., Ramos-García, P. (2022). Association of oral lichen planus with hepatic disorders and hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis. Medicina oral, patología oral y cirugía bucal. [In Press]).

Magnitud de asociación entre hepatitis C y LPO. Los resultados de los metaanálisis mostraron que los pacientes con LPO presentan una frecuencia significativamente mayor de padecer hepatitis C que la población general sin LPO (OR = 4,09, IC 95% = 2,77 - 6,03, $p < 0,001$).

Análisis de subgrupos. Se observaron diferencias significativas por continentes ($p < 0,001$). Europa, al igual que en la hepatitis B, resultó ser el continente con mayor prevalencia de hepatitis C en pacientes con LPO (PP = 9,29%, IC 95% = 6,77 - 12,12), mientras que en Oceanía la prevalencia fue del 0,00% (IC 95% = 0,00 - 0,92). Estos resultados se encuentran gráficamente representados en la Figura 4 (trabajo: González-Moles, M. Á., De Porrás-Carriqué, T., Ramos-García, P. (2022). Association of oral lichen planus with hepatic disorders and hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis. Medicina oral, patología oral y cirugía bucal. [In Press]). El análisis por sexos no resultó ser significativo (hombres: 12,00%, IC 95% = 5,68 - 19,81; mujeres: PP = 12,29%, IC 95% = 5,25 - 21,31; $p = 0,93$).

Análisis de metarregresión. Se encontraron resultados significativos con respecto a la edad de los pacientes ($p = 0,008$) y el año de publicación de los artículos ($p < 0,001$), sin embargo no se encontraron diferencias significativas para el resto de variables estudiadas.

Hepatitis D

Prevalencia de hepatitis D en pacientes con LPO. Se obtuvo una prevalencia de 0,00% (IC 95% = 0,00 - 0,01), aunque no se pudo obtener el grado de heterogeneidad por la falta de estudios.

Magnitud de asociación entre hepatitis D y LPO. La magnitud de asociación no se pudo calcular debido a la insuficiencia de artículos que reportan este dato.

Análisis de subgrupos. Los dos artículos incluidos en este metaanálisis fueron realizados en Europa, por lo que no se pudo realizar un análisis estadístico por continentes.

Hepatitis G

Prevalencia de hepatitis G en pacientes con LPO. La prevalencia metaanalizada fue del 8.82% (IC 95% = 3,05 - 22,96), aunque no se pudo obtener el grado de heterogeneidad por la falta de datos.

Magnitud de asociación entre hepatitis G y LPO. La magnitud de asociación no se pudo calcular debido a la insuficiencia de artículos que reportan este dato.

Análisis de subgrupos. El único artículo incluido en este metaanálisis fue realizado en Asia, por lo que no se pudo realizar un análisis estadístico por continentes.

Hepatitis no especificada

Prevalencia de hepatitis no especificada en pacientes con LPO. Se estimó una prevalencia del 6,88% (IC 95% = 2,12 - 13,65), con un alto grado de heterogeneidad inter-estudio significativa ($I^2 = 93,49\%$, $p < 0,001$).

Magnitud de asociación entre hepatitis no especificada y LPO. Se demostró que los pacientes con LPO tienen una mayor frecuencia de presentar hepatitis no especificada que la población sin LPO. Sin embargo, este resultado no fue significativo (OR = 1,15, IC 95% = 0,36 - 3,66, $p = 0,80$).

Análisis de subgrupos. En análisis estratificado por continentes se encontraron resultados significativos ($p = 0,04$), siendo Europa el continente con mayor prevalencia de hepatitis no especificada en pacientes con LPO (PP = 9,16%, IC 95% = 0,84 - 23,71). También se encontraron diferencias significativas por sexo ($p = 0,03$), predominando las mujeres (PP = 35,62%, IC 95% = 28,08 - 43,49) sobre los hombres (PP = 16,86%, IC 95% = 5,69 - 31,12).

Análisis de metarregresión. No se encontraron diferencias significativas entre las variables estudiadas en el análisis de metarregresión univariable.

Hepatitis alcohólica

Prevalencia de hepatitis alcohólica en pacientes con LPO. La prevalencia estimada fue del 3,03% (IC 95% = 0,51 - 7,02), sin evidencia de heterogeneidad significativa inter-estudio ($I^2 = 0,00\%$, $p < 0,001$).

Magnitud de asociación entre hepatitis alcohólica y LPO. La magnitud de asociación entre ambas patologías no fue significativa (OR = 4,39, IC 95% = 0,18 - 109,50, $p = 0,37$).

Análisis de subgrupos. No se encontraron diferencias significativas en este análisis.

Esteatosis hepática

Prevalencia de esteatosis hepática en pacientes con LPO. Se obtuvo una prevalencia del 7,06% (IC 95% = 1,51 - 15,47) en los resultados del metaanálisis, con evidencia de heterogeneidad significativa ($I^2 = 71,96\%$, $p = 0,01$).

Magnitud de asociación entre esteatosis hepática y LPO. Los pacientes con LPO mostraron una mayor frecuencia significativa de esteatosis hepática con respecto al grupo control de la población general (OR = 5,71, IC 95% = 0,97 - 33,60, $p = 0,05$).

Análisis de subgrupos. Se encontraron diferencias significativas por continentes ($p = 0,01$), con una mayor presencia de esteatosis hepática en Europa (PP = 14,74, IC 95% = 6,46 - 25,26). En cuanto al sexo de los pacientes, no se encontraron resultados significativos.

Cirrosis

Prevalencia de cirrosis en pacientes con LPO. La prevalencia estimada fue del 4,27% (IC 95% = 1,22 - 8,58), con evidencia de heterogeneidad significativa ($I^2 = 73,11\%$, $p < 0,001$).

Magnitud de asociación entre cirrosis y LPO. Los resultados del metaanálisis mostraron una frecuencia significativamente mayor de cirrosis en pacientes con LPO en comparación con el grupo control (OR = 5,58, IC 95% = 1,83 - 16,96, $p = 0,002$).

Análisis de subgrupos. El análisis por continentes resultó ser estadísticamente significativo ($p = 0,07$), con una prevalencia del 9,54% (IC 95% = 3,36 - 17,80) en pacientes con LPO europeos. Sin embargo, el análisis por sexos no fue significativo.

Análisis de metarregresión. No se encontraron diferencias significativas entre las variables estudiadas en el análisis de metarregresión univariable.

Carcinoma hepatocelular

Prevalencia de carcinoma hepatocelular en pacientes con LPO. Los resultados mostraron una prevalencia del 9,13% (IC 95% = 4,12 - 15,66), aunque la heterogeneidad no se pudo calcular debido a la insuficiencia de artículos disponibles en la literatura.

Magnitud de asociación entre carcinoma hepatocelular y LPO. Tan solo un estudio reportó la magnitud de asociación entre ambos trastornos (OR = 0,94, IC 95% = 0,37 - 2,40, p = 0,90), aunque este resultado no fue estadísticamente significativo.

Análisis de subgrupos. Los dos únicos estudios incluidos en este análisis fueron realizados en Asia. Por ello, no se pudo realizar este metaanálisis por insuficiencia de datos en otros continentes.

Enfermedad hepática no especificada

Prevalencia de enfermedad hepática no especificada en pacientes con LPO. La prevalencia metaanalizada fue del 23,88% (IC 95% = 12,75 - 37,08), con un alto grado de evidencia significativa ($I^2 = 97,43\%$, $p < 0,001$).

Magnitud de asociación entre enfermedad hepática no especificada y LPO. Se encontró una frecuencia significativamente mayor de enfermedad hepática no especificada en pacientes con LPO con respecto a la población general sin LPO (OR = 3,10, IC 95% = 1,14 - 8,43, p = 0,03).

Análisis de subgrupos. No se encontraron diferencias significativas en el análisis estratificado por continentes ni por sexos.

Análisis de metarregresión. Se encontraron diferencias significativas respecto a la calidad metodológica de los estudios (p = 0,049), pero no encontramos resultados significativos respecto al resto de variables estudiadas.

Evaluación cuantitativa (análisis secundarios)

Análisis del efecto de los estudios pequeños

El test de regresión de Egger reveló resultados significativos para la prevalencia de hepatitis C ($p_{\text{Egger}} = 0,10$) y enfermedades hepáticas no específicas ($p_{\text{Egger}} = 0,02$). Por el contrario, en el resto de patologías se podría descartar la presencia de efectos de estudios pequeños: hepatitis A ($p_{\text{Egger}} = 0,92$), hepatitis B ($p_{\text{Egger}} = 0,44$), hepatitis no especificada ($p_{\text{Egger}} = 0,68$), esteatosis hepática ($p_{\text{Egger}} = 0,25$), hepatopatía alcohólica ($p_{\text{Egger}} = 0,38$) y cirrosis ($p_{\text{Egger}} = 0,38$).

Validación de la calidad metodológica

La metodología utilizada en esta revisión sistemática y metaanálisis fue desarrollada, evaluada y validada mediante la herramienta AMSTAR2, obteniendo una puntuación global “alta” (15/16). Ante esta calificación, este estudio presentó una sola debilidad no crítica respecto al ítem número 10, ya que no se recogieron fuentes de financiación de los estudios incluidos al ser un estudio observacional y, por lo tanto, no hay conflictos de intereses. Por lo tanto, este trabajo proporciona un resumen preciso y completo de los resultados de los estudios que abordan la cuestión de interés.

DISCUSIÓN

COMORBILIDADES RELACIONADAS CON LA ESFERA PSICOLÓGICA EN LIQUEN PLANO ORAL

Los resultados de la revisión sistemática y metaanálisis (trabajo: De Porras-Carriquer, T., González-Moles, M. Á., Warnakulasuriya, S., & Ramos-García, P. (2022). Depression, anxiety, and stress in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Clinical oral investigations*, 26(2), 1391–1408) demuestran una potente asociación entre el LPO y el padecimiento de determinados trastornos emocionales (depresión, ansiedad y estrés). Los pacientes con LPO presenta un riesgo de padecer depresión ($p < 0,001$), ansiedad ($p < 0,001$) y estrés ($p < 0,005$) significativamente mayor al de la población general, con una prevalencia de depresión del 31,19%, de ansiedad del 54,76% y de estrés del 41,10% en los pacientes. Los resultados derivaron del análisis de 51 estudios que recogieron información de 6.815 pacientes con LPO. Una revisión sistemática y metaanálisis sobre el tema que también incluía pacientes con LPO (Jalenques et al., 2020), reportó una prevalencia de depresión y ansiedad del 26% y del 27% de los casos, respectivamente. Debe decirse que esta revisión sistemática y metaanálisis presenta una calidad metodológica críticamente baja, de acuerdo a la herramienta AMSTAR2 (un instrumento creado para diseñar, evaluar y validar revisiones sistemáticas y metaanálisis de alta calidad), lo que fundamentalmente es debido a un sesgo importante de selección derivado de haber diseñado una estrategia de búsqueda poco sensible que solo permitió identificar 16 estudios para su análisis -un número de trabajos considerablemente inferior a los 51 estudios incluidos en nuestra revisión sistemática y metaanálisis-; por tanto, y como consecuencia de lo comentado, los resultados de Jalenques et al. (Jalenques et al., 2020) parecen poco confiables.

Los resultados ponen de manifiesto además la existencia de diferencias geográficas en la prevalencia de estos desórdenes emocionales en la población de pacientes con LPO, siendo Sudamérica y Asia los continentes con más prevalencia ($p < 0.001$). Debe destacarse que los artículos que comunicaron mayores prevalencias de depresión también reportaron una mayor prevalencia de ansiedad ($p = 0.001$), lo que parece indicar la existencia de una comorbilidad entre ambos trastornos y el LPO. Los especialistas involucrados en el diagnóstico y tratamiento del LPO, singularmente los odontólogos -por encontrarse en la primera línea de atención a pacientes con patología oral-, deberían ser conscientes de estas importantes comorbilidades para implementar las medidas oportunas que permitan que los pacientes con LPO reciban la atención especializada que requieren estas patologías emocionales. Como se ha comentado previamente, puede no resultar fácil para un odontólogo hacer aflorar padecimientos emocionales en pacientes con LPO, cuyo motivo principal de consulta es la presencia de trastornos en la mucosa oral. En la experiencia personal de uno de los directores de esta Tesis, Profesor Miguel Ángel González Moles, los enfermos suelen ocultar estos padecimientos por miedo, vergüenza, sentimientos de

incomprensión y estigmatización, o temor a los efectos adversos de los fármacos psicótrópos. En otras ocasiones, los pacientes consideran sus trastornos emocionales como situaciones no patológicas que derivan del estrés o de los problemas cotidianos de la vida. Finalmente, en ocasiones los odontólogos podrían no sentirse autorizados o capacitados para remitir a estos enfermos a un psiquiatra o psicólogo. El tratamiento de los desórdenes emocionales es un asunto relevante ya que muchos de ellos disminuyen considerablemente la calidad de vida del paciente, que ya de por sí puede estar notablemente deteriorada por el LPO; además, aunque no hay evidencia científica sobre el tema, hipotéticamente en algunos pacientes el control de la patología emocional podría también ayudar al control del LPO, ya que es frecuente constatar el empeoramiento de los síntomas del LPO en los periodos en los que la clínica emocional es más severa. La perspicacia del odontólogo permitirá sospechar la presencia de patologías emocionales, y a través de una anamnesis realizada con sutileza, se procurará que el paciente reconozca la existencia de estas anormalidades. En la historia clínica de los pacientes con LPO deberían incluirse sistemáticamente preguntas formuladas de forma simple que permitan al odontólogo sospechar el padecimiento de un trastorno emocional asociado (sensación de tristeza, miedo injustificado, llanto en soledad, pensamientos negativos sobre el futuro, dificultad para afrontar un nuevo día, irritabilidad...). Obviamente, es necesario que el odontólogo adquiriera cierta experiencia en la evaluación de las respuestas a estas preguntas. En caso de sospecha debería decidirse la remisión del enfermo a un psicólogo o psiquiatra para su valoración y tratamiento, si fuera necesario. Este metaanálisis ha demostrado, como era de esperar, que son precisamente los psicólogos y psiquiatras los que tienen una mayor capacidad para diagnosticar trastornos emocionales en pacientes con LPO ($p < 0.001$), lo que justifica la remisión del paciente preferentemente a estos especialistas, que además serán los más capacitados para el tratamiento de estos enfermos. Otra opción, también aplicable en la clínica dental, consistiría en la realización de cuestionarios que permitan una detección más precisa de signos y síntomas asociados a comorbilidades emocionales, y que aseguren al odontólogo un mayor rigor para derivar los pacientes con LPO. Numerosos cuestionarios han sido aplicados al respecto (BDI-II, CES-D, DASS-21, HADS, HAM-D, HAM-A, SDS, PGWBI, SAS, STAI, etc.), aunque el cuestionario DASS-21 ha sido el que más capacidad ha demostrado para diagnosticar depresión, ansiedad y estrés, conjuntamente ($p < 0.001$, respectivamente) en el trabajo. DASS-21 es un cuestionario integrado por 21 preguntas simples, que el paciente contesta de forma rápida, que permite tener una aproximación muy realista de la posibilidad de padecimiento de depresión, ansiedad o estrés, y al que se le han atribuido propiedades psicométricas adecuadas en estudios de validación en población general. La aplicación de estos cuestionarios y una explicación precisa al paciente de estos aspectos, facilitarán que el paciente acepte que probablemente padece una patología emocional y los beneficios de su remisión a un psicólogo o psiquiatra para un diagnóstico certero y un tratamiento adecuado. Finalmente, también en la experiencia personal de uno de los

directores de esta Tesis (Prof. Miguel Ángel González Moles), el hecho de que un familiar allegado al paciente con LPO esté presente durante la consulta podría tener como ventaja facilitar que afloren situaciones emocionales patológicas que el enfermo podría intentar ocultar o disimular. Ineludiblemente, por este motivo y por otras características del LPO (riesgo de evolución a cáncer, carácter incurable de la enfermedad, necesidad de tratamiento prolongado y seguimiento de por vida...) las consultas clínicas con pacientes que padecen LPO deberán consumir un tiempo prolongado.

Según la evaluación cualitativa utilizando una herramienta específica diseñada por el Instituto Joanna Briggs para revisiones sistemáticas que abordan cuestiones de prevalencia, aunque los estudios incluidos tenían un diseño similar, no todos se realizaron con la misma escrupulosidad. La mayoría de los sesgos potenciales se debieron a que no se tuvieron en cuenta tres puntos específicos (es decir, Q2, Q9 y Q10). Para cumplir con el ítem Q2, los futuros estudios deberían reclutar la muestra del estudio de forma adecuada, informando siempre de cómo se realizó el muestreo y, preferiblemente, utilizando métodos de muestreo aleatorio. Por otro lado, los sesgos en los ítems Q9 y Q10, respectivamente, derivan de aquellos estudios que comunicaron datos potencialmente confusos y en los cuales las subpoblaciones no fueron identificadas. Futuros estudios deberían estar mejor diseñados, comunicando claramente los datos relacionados con la edad, el sexo, el tipo de LPO y la localización de las lesiones, los antecedentes médicos y los hábitos de consumo de tabaco y alcohol. Además, los estudios no informaron del tratamiento de estas condiciones ni de si las recaídas de los pacientes con LPO se precipitan por el empeoramiento del estado emocional de los pacientes, siendo necesario que los estudios futuros se centren también en estas cuestiones. Por otra parte, se comprobó la influencia del riesgo de sesgo en los resultados generales mediante análisis de metarregresión, sin observarse diferencias significativas. Los resultados generales no dependen de la influencia del subconjunto de estudios de menor calidad, lo que aumenta la calidad de la evidencia de los resultados reportados en esta revisión sistemática y metaanálisis. En nuestra opinión, los futuros estudios que evalúen la prevalencia de los trastornos psicológicos en LPO deberían tener en consideración las recomendaciones dadas en este trabajo para mejorar y estandarizar la calidad de futuras investigaciones (Tabla 5, trabajo: De Porras-Carrique, T., González-Moles, M. Á., Warnakulasuriya, S., & Ramos-García, P. (2022). Depression, anxiety, and stress in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Clinical oral investigations*, 26(2), 1391–1408).

Este trabajo también presenta algunas limitaciones que se discutirán a continuación. Una limitación inherente a los estudios incluidos deriva de los escasos datos comunicados para distintas subpoblaciones de pacientes con LPO. Futuros estudios deberían al menos comunicar datos agregados sobre sexo, edad, tabaco y alcohol para los pacientes con LPO y para sus

respectivas comorbilidades, aunque lo ideal sería comunicar exhaustivamente la información completa con los datos individuales de los pacientes. En segundo lugar, observamos heterogeneidad consistente entre los estudios. Para tratar de paliar esta limitación aplicamos un modelo estadístico de efectos aleatorios en todos los metaanálisis. Además, se condujeron numerosos análisis de metarregresión y estratificaciones por subgrupos de estudios más homogéneos, identificando que algunos factores, como la localización geográfica, sexo, edad, tabaco y alcohol, constituyen importantes fuentes de heterogeneidad. Por último, aplicamos la máxima verosimilitud restringida (REML) para el cálculo del estadístico R^2 ajustado, que estima la proporción de la varianza inter-estudio explicada por cada una de las covariables investigadas en los análisis de metarregresión, así como el porcentaje de heterogeneidad residual no explicada. Este análisis mostró que la ansiedad es una fuente muy relevante de heterogeneidad (que explica aproximadamente el 75,25% de la heterogeneidad), que se asocia significativamente con una mayor prevalencia de depresión entre los pacientes con LPO. A pesar de las limitaciones mencionadas, la naturaleza robusta de este trabajo es notable, como se demuestra en el minucioso proceso de identificación y selección de estudios, en el que se examinaron más de 10.000 registros, a la vez que más de 1.500 artículos se sometieron a una lectura a texto completo, así como la ausencia de restricciones por idioma de publicación o límites de fecha, las rigurosas recomendaciones cualitativas para futuros estudios sobre este tema, y las potenciales oportunidades traslacionales derivadas del exhaustivo análisis estadístico.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES ASOCIADAS CON EL LIQUEN PLANO ORAL

La revisión sistemática y metaanálisis realizada (trabajo: De Porras-Carrique, T., Ramos-García, P., Aguilar-Diosdado, M., Warnakulasuriya, S., & González-Moles, M. Á. (2022). Autoimmune disorders in oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. Oral diseases. Advance online publication) sobre 153 estudios y 23.327 pacientes señala la existencia de una asociación significativa frecuente entre el LPO y el padecimiento de algunos desórdenes autoinmunes, lo que plantea la posibilidad de que los pacientes con LPO puedan desarrollar un estatus autoinmune en el que diferentes dianas tisulares sean agredidas. Las enfermedades autoinmunes sobre las que existe alguna información en la literatura actual son diabetes mellitus, fibromialgia, enfermedades gastrointestinales, enfermedades reumáticas, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso, desórdenes dermatológicos y desórdenes tiroideos. En todas estas enfermedades, en mayor o menor medida, los trabajos publicados al respecto han comunicado cierto grado de asociación con el LPO, aunque en algunas de ellas (fibromialgia, desórdenes gastrointestinales, enfermedades reumáticas, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso y enfermedades dermatológicas) la información disponible se basa en un número muy limitado de estudios y pacientes que hace que estos resultados sean poco robustos y de escasa evidencia. Singularmente, la celiaquía y el LPO parecen estar significativamente asociados (OR = 18,44, $p = 0,005$; PP = 8,66%), aunque estos resultados proceden de un tamaño de muestra bajo con intervalos de confianza amplios, ofreciendo una calidad de evidencia baja que debe interpretarse con precaución.

Los trastornos sobre los que este trabajo aporta información basada en la evidencia son los desórdenes tiroideos y la diabetes mellitus (Tabla 2, De Porras-Carrique, T., Ramos-García, P., Aguilar-Diosdado, M., Warnakulasuriya, S., & González-Moles, M. Á. (2022). Autoimmune disorders in oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. Oral diseases. Advance online publication). En el primer grupo de trastornos los resultados demuestran que la prevalencia global de enfermedad tiroidea en pacientes con LPO es del 7,96% de los casos, siendo el riesgo de desarrollo de patología tiroidea aproximadamente el doble del que presenta la población no afectada por LPO (OR = 1,99, $p < 0,001$). Las patologías tiroideas que se incluyen en los estudios sobre el tema son la tiroiditis de Hashimoto, el hipertiroidismo, el hipotiroidismo, la tiroiditis de etiología no especificada y finalmente un grupo de desórdenes tiroideos no especificados. La enfermedad tiroidea más prevalente en pacientes con LPO es la tiroiditis de Hashimoto (presente en el 8,60% de los pacientes con LPO; OR = 2,23, $p < 0,001$) y el hipotiroidismo (PP = 8,14%; OR = 1,65, $p = 0,02$). La tiroiditis de Hashimoto es una enfermedad autoinmune que cursa con la destrucción progresiva de la glándula, constituyendo la causa más frecuente del hipotiroidismo. Los síntomas más habituales del hipotiroidismo son el cansancio, cambios en el estado de ánimo

con depresión, aumento de peso, falta de concentración, etc. La mayoría de los pacientes con LPO afectados por hipotiroidismo han sido previamente diagnosticados de su enfermedad, lo que probablemente obedece a que, por ser los síntomas del hipotiroidismo evidentes y alarmantes, los pacientes habitualmente buscan consulta médica. Así, este padecimiento es fácilmente evidenciable mediante la realización de una historia clínica meticulosa, en la que suele aparecer el antecedente del diagnóstico o la ingesta de algún fármaco indicado para el tratamiento de la enfermedad. Una conclusión aplicable a la práctica clínica en el manejo de los pacientes con lesiones erosivas de la mucosa oral es que la aparición en la historia del antecedente de enfermedad tiroidea o tratamiento con un fármaco indicado para ella debería traer a la mente del clínico la posibilidad de que el liquen plano sea responsable del trastorno. Debe tenerse en consideración que la destrucción autoinmune del tiroides no es abrupta, siendo esperable que la instauración de los síntomas del hipotiroidismo sea progresiva; así, probablemente algunos pacientes con LPO podrían presentar síntomas discretos de un hipotiroidismo aún no diagnosticado. Los pacientes con LPO también presentan frecuentemente hipertiroidismo (PP = 2,84%; OR = 2,11, p = 0,007). La causa más común del hipertiroidismo es la enfermedad de Graves Basedow (Ross et al., 2016; Subekti & Pramono, 2018), un trastorno autoinmune que afecta especialmente a la glándula tiroidea que cursa con agrandamiento de la glándula, irritabilidad, debilidad muscular, insomnio, pérdida de peso, etc. Es esperable también que lo alarmante de los síntomas relacionados con el hipertiroidismo posibilite el diagnóstico de la enfermedad, sin embargo, al igual que acontece con el hipotiroidismo, podría ocurrir que la instauración progresiva del trastorno o aquellos casos con síntomas menos aparentes puedan pasar inadvertidos durante un tiempo más prolongado. En casos de sospecha en los que no haya un diagnóstico previo de enfermedad tiroidea, estaría indicada la realización de una determinación de TSH plasmática. Posteriormente, en función del valor de TSH, se realizarían determinaciones de T4 y/o T3. La repetición de la determinación de TSH en un paciente con LPO estaría justificada si en un momento de la evolución, en alguna visita de revisión, aparecen síntomas relacionados con procesos tiroideos, ya que la enfermedad autoinmune tiroidea podría hipotéticamente ocurrir en cualquier momento de la vida del paciente.

Nuestro metaanálisis también ha demostrado que la diabetes mellitus (DM) se asocia significativamente al LPO. Los estudios publicados sobre el tema hacen referencia a la DM tipo 1 y a la DM sin especificación expresa de si se trata del tipo 1 o 2. Los resultados relativos a la DM tipo 1 arrojan una prevalencia en pacientes con LPO del 1.62%, aunque solo un estudio comunicó datos de la magnitud de asociación entre ambas patologías, lo que evidentemente no aporta evidencia científica suficiente, aunque una hipotética relación de comorbilidad debería obedecer al carácter autoinmune que comparten. En los estudios que no especifican el tipo de DM, la prevalencia de la enfermedad en LPO es del 9,77%, con un riesgo de desarrollo de DM

1,64 veces superior al de la población no afectada por LPO ($p < 0,001$). Cabe destacar que la falta de especificación del tipo de DM desarrollada en LPO es una limitación para esclarecer las razones de esta asociación, al presentar ambos tipos de DM etiologías claramente diferentes. Los estudios futuros sobre el tema deberían especificar el tipo de DM asociada al LPO. Debe señalarse también que no existe evidencia científica suficiente para esclarecer la magnitud de la asociación entre DM tipo 2 y LPO. En cualquier caso, es evidente que los pacientes con LPO presentan un aumento significativo del riesgo de desarrollo de DM ($OR = 1,64$, $p < 0,001$) y este hecho debe ser conocido por los clínicos implicados en el diagnóstico y manejo del LPO, ya que en algunos casos los pacientes podrían desconocer que padecen esta enfermedad; en este sentido, se estima que 174,8 millones de adultos diabéticos en el mundo desconocen su enfermedad (Beagley, Guariguata, Weil, & Motala, 2014; Ogurtsova et al., 2017) y así, si consideramos, tal y como se ha publicado recientemente (M. Á. González-Moles & Ramos-García, 2021; Ramos-García, Roca-Rodríguez, Aguilar-Diosdado, & Gonzalez-Moles, 2021), que el 2,72% de los pacientes diabéticos padecen concomitantemente LPO, entonces debemos aceptar que 4,75 millones de pacientes con LPO en el mundo son diabéticos no diagnosticados. Consecuentemente, los clínicos involucrados en el diagnóstico y manejo del LPO deberían ejercer también un papel relevante y proactivo en el descubrimiento de estos casos de diabetes no diagnosticada, lo que tiene una importancia capital relacionada con las implicaciones negativas que ejerce la diabetes sobre la salud oral de los pacientes –con riesgo incrementado de desarrollo de algunos trastornos entre los que destaca la periodontitis, las infecciones fúngicas, y el cáncer oral- (Ramos-García et al., 2021). Los resultados destacan la importancia de que los dentistas y otros clínicos implicados en el tratamiento del LPO conozcan dicha asociación, y aconsejan realizar periódicamente una prueba de glucosa en sangre a todos los pacientes con LPO, aunque no hay pruebas científicas suficientes para determinar la frecuencia con la que debe realizarse. Respecto a la DM tipo 1, sólo 5 estudios que incluyen 489 pacientes comunican información con una prevalencia del 1,62% en los casos de LPO, aunque sólo un estudio presenta datos sobre la magnitud de la asociación entre ambas patologías, lo que evidentemente no aporta suficiente evidencia científica para una hipotética comorbilidad. En cuanto a la DM tipo 2, sólo 2 estudios han analizado su relación con el LPO (Dave, Shariff, & Philipone, 2021; Zhong et al., 2020), por lo que no hay evidencia suficiente para aclarar la magnitud de dicha asociación.

Según la evaluación cualitativa del trabajo, la herramienta específica diseñada por el Instituto Joanna Briggs para las revisiones sistémicas que abordan cuestiones de prevalencia, la mayoría de los estudios resultaron ser de baja calidad, lo que debería mejorarse. Un diseño de estudio incorrecto -junto con el tamaño de la muestra- en epidemiología es el factor que más afecta a la precisión de los estadísticos del tamaño del efecto (singularmente la varianza y, en consecuencia, el error estándar). En los análisis de metarregresión se pudo demostrar que las

estimaciones de prevalencia se vieron significativamente afectadas para algunas variables por la baja calidad del estudio, donde se reportaban prevalencias más bajas. Por lo que quizás, como consecuencia de este factor, algunas prevalencias podrían estar subestimadas. Entre los sesgos más frecuentes, es imperativo destacar la escasa comunicación de datos (datos individuales de los participantes para asegurar el número exacto de pacientes con una o más patologías, y para permitir estimar la prevalencia global de la enfermedad autoinmune). Futuros estudios deberían centrarse en comunicar más datos, de una manera mejor, sin olvidar informar e investigar todas las condiciones autoinmunes que pueden ocurrir en un paciente con LPO. Estas consideraciones podrían servir como recomendaciones para mejorar y estandarizar futuras investigaciones.

En este estudio también se encontraron algunas limitaciones. En primer lugar, algunos resultados de las variables investigadas mostraron un grado considerable de heterogeneidad. La heterogeneidad es un factor frecuente en los metaanálisis, y como se esperaba, dadas las variabilidades metodológicas de los estudios, todos los metaanálisis fueron diseñados *a priori* para aplicar un modelo de efectos aleatorios. No obstante, los resultados fueron consistentes y la heterogeneidad no representó realmente una limitación para la mayoría de los metaanálisis realizados. En segundo lugar, se detectó la presencia de una asimetría significativa en los funnel plots de algunos trastornos, por lo que no se pudo descartar la presencia de efectos de estudios pequeños, como el sesgo de publicación (es decir, la tendencia en las ciencias de la salud a publicar mayoritariamente resultados positivos). Otra limitación es que algunas patologías fueron reportadas en pocos estudios (por ejemplo, la DM tipo 1 o la fibromialgia), ofreciendo datos imprecisos de los que se deriva una baja calidad de la evidencia. Además, resulta importante tener en cuenta la imposibilidad de determinar si los desórdenes autoinmunes preceden al LPO. Esto se debe a que los estudios retrospectivos inusualmente informan de la fecha de diagnóstico. No obstante, el metaanálisis nos permite establecer esta asociación y su magnitud. A pesar de las limitaciones mencionadas, la revisión sistemática y metaanálisis presentada es original, siendo la primera que estudia la prevalencia y la magnitud de la asociación de enfermedades autoinmunes en pacientes con LPO; por lo tanto, permite investigar cada patología así como sus posteriores comparaciones directas entre patologías. Además, el diseño del trabajo, sin límites de idioma ni de fecha, permitió metaanalizar una gran muestra (153 estudios y 23.327 pacientes). Por último, se obtuvieron resultados importantes que pueden trasladarse a la práctica clínica, esencialmente la necesidad de derivación cruzada de los pacientes con LPO atendidos en clínicas de medicina oral a las unidades de endocrinología para la investigación y el tratamiento de las comorbilidades, y viceversa, la derivación de pacientes con patología endocrinológica frecuente en LPO, cuando el especialista lo considere necesario, a clínicas especializadas en medicina oral. Todo ello aconseja que los especialistas en endocrinología y los médicos de atención primaria estén familiarizados con la sintomatología y la apariencia clínica propia del LPO.

COMORBILIDADES HEPÁTICAS EN LIQUEN PLANO ORAL

Los resultados de la revisión sistemática y metaanálisis (trabajo: González-Moles, M. Á., De Porrás-Carrique, T., Ramos-García, P. (2022). Association of oral lichen planus with hepatic disorders and hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*. [In Press]) demuestran que existe una prevalencia significativamente mayor de enfermedades hepáticas en pacientes con LPO que se comportan como factores de riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular (hepatitis B, hepatitis C, cirrosis hepática y esteatosis hepática). Los pacientes con LPO presentan una prevalencia de hepatitis B en el 3,90% de los casos, siendo 1.62 veces más frecuente en comparación con pacientes sin LPO ($p = 0,02$). Se encontraron diferencias significativas respecto al área geográfica de los estudios ($p = 0,03$), siendo Europa el continente con mayor prevalencia (5,97% de los pacientes europeos con LPO padecen hepatitis B). Estos resultados derivan del análisis de 42 estudios de nivel primario que reclutaron un total de 5.749 pacientes con LPO. El virus de la hepatitis B es considerado un prominente oncovirus hepático responsable aproximadamente del 60% de los carcinomas hepatocelulares (CHC) de África y Asia, y del 20% de estos tumores en los países occidentales (Akinyemiju et al., 2017). El VHB integra su ADN en el genoma de la célula huésped induciendo mutagénesis insertal con activación de oncogenes (Wang, Chenivresse, Henglein, & Bréchet, 1990). El sitio en el que con más frecuencia se integra el ADN del VHB se encuentra dentro del promotor TERT, lo que induce una sobreexpresión de la enzima telomerasa, responsable del mantenimiento de la longitud de los telómeros (Paterlini-Bréchet et al., 2003) cuya actividad sobrerregulada protege a las células de la senescencia y promueve la transformación celular (Nault, Ningarhari, Rebouissou, & Zucman-Rossi, 2019); se considera que este mecanismo oncogénico es el más frecuente, aunque no el único, de los que desarrolla el VHB.

Los pacientes con LPO presentan también una alta prevalencia de VHC (7,14% de los pacientes con LPO padecen VHC). El riesgo de desarrollo de esta enfermedad es 4,09 veces mayor en LPO en comparación con la población general ($p < 0,001$). Este resultado se obtuvo del análisis de 121 estudios de nivel primario que recopilaban 18.294 pacientes con LPO. Al igual que en VHB, el riesgo de infección por el VHC en LPO presenta diferencias geográficas significativas ($p < 0,001$), siendo también Europa el continente de mayor prevalencia (9,29% de los pacientes con LPO europeos padecen hepatitis C). La hepatitis C es la enfermedad hepática subyacente más común en pacientes con CHC en Norte América, Europa y Japón (Llovet et al., 2021). El VHC es un ARN virus que en consecuencia no integra su genoma y por tanto no impulsa un efecto oncogénico mediado por las mutaciones insertales, sino que el riesgo de CHC ligado a la infección crónica por VHC se relaciona con la cirrosis que genera y con el estrés oxidativo

causado por la inflamación crónica. Debe señalarse que con la terapia antiviral de acción directa un alto porcentaje de pacientes consigue una respuesta virológica sostenida, y así se obtiene una reducción del 50-80% del riesgo de desarrollo de CHC (Kanwal et al., 2017).

Los pacientes con LPO presentan igualmente una elevada prevalencia de esteatosis hepática (7,06% de los pacientes LPO), con un riesgo de desarrollo de este trastorno hepático 5,71 veces mayor en LPO en comparación con la población general ($p = 0,05$). Aunque este resultado deriva solo de 4 estudios y 272 pacientes con LPO, se observa una notable magnitud de asociación que aumenta la calidad de la evidencia en este aspecto (Guyatt et al., 2008). Tanto la esteatohepatitis alcohólica como la no alcohólica se comportan como factores de riesgo de cirrosis hepática y, por tanto, de CHC. Además la esteatohepatitis no alcohólica es reconocida como el trastorno hepático precursor de CHC en pacientes con diabetes y obesidad (Llovet et al., 2021). La esteatohepatitis no alcohólica, de forma secundaria al incremento de la obesidad y la diabetes, se ha posicionado como la causa más común de cirrosis hepática en muchas partes del mundo, siendo además responsable del 15-20% de los casos de CHC en occidentales (Estes, Razavi, Loomba, Younossi, & Sanyal, 2018). Debe señalarse además que el 25-30% de los casos de CHC asociados a esteatohepatitis no alcohólica aparecen en ausencia de cirrosis (Llovet et al., 2021).

El padecimiento de LPO se asocia asimismo a una prevalencia elevada de cirrosis hepática (4,27% de pacientes con LPO sufren cirrosis). El riesgo de cirrosis en LPO es 5,58 veces mayor que en población general ($p = 0,002$). Es razonable pensar que este riesgo derive esencialmente de la elevada prevalencia de enfermedades que predisponen al desarrollo de cirrosis en pacientes con LPO (hepatitis B, hepatitis C y esteatohepatitis). Los cambios esenciales que acontecen en la cirrosis promueven la migración de las células endoteliales, la neoangiogénesis y la fibrosis (Higashi, Friedman, & Hoshida, 2017). En el tejido cirrótico, los hepatocitos senescentes secretan quimioquinas que interfieren con la vigilancia antitumoral mediada por la senescencia y deterioran la supresión tumoral mediada por el sistema inmune (Kang et al., 2011). Puesto que el sustrato histológico que se desarrolla en la cirrosis se extiende ampliamente por el tejido hepático, se desarrolla un microambiente permisivo para el desarrollo tumoral, ampliamente extendido, que se denomina efecto de cancerización de campo. En un porcentaje de los pacientes con campos hepáticos de cancerización se ha demostrado una sobrerregulación de la señalización TGF- β , agotamiento de las células T y sobreexpresión de puntos de control inmunitario, que se asoció a un incremento del riesgo de CHC (Moeini et al., 2019).

Los resultados del estudio ponen de manifiesto que los pacientes con LPO presentan una prevalencia de CHC del 9,13% de los casos. Aunque esta prevalencia se obtiene del análisis de

dos estudios y los resultados no son muy robustos, si se observa el límite inferior del intervalo de confianza (4,12 - 15,66) se puede deducir que según la información de la que disponemos, con una probabilidad del 95%, la prevalencia de CHC en LPO es superior al 4,12%, lo que resulta notablemente superior a la prevalencia de CHC en población general (0,07%) (Liu, Wu, & Chang, 2021). Es necesario incrementar la investigación futura en este aspecto. En este sentido, cabe destacar también que la infección por el VHC se comporta también como un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer oral en pacientes con LPO (M. Á. González-Moles et al., 2019). Se desconocen las razones de esta asociación, aunque podría hipotetizarse un mecanismo ligado a la respuesta inmune que el VHC desencadena en la mucosa oral. Los resultados presentados en este metaanálisis aconsejan realizar una serología de la hepatitis B y de la hepatitis C en pacientes con LPO. Asimismo parece razonable también aconsejar una ecografía hepática para el diagnóstico de la posible asociación con esteatosis hepática, que habitualmente no presenta sintomatología clínica.

Según la herramienta del Instituto Joanna Briggs todos los estudios no fueron diseñados metodológicamente ni realizados con el mismo rigor. La revisión sistemática y metaanálisis realizada muestra que el riesgo de sesgo no se comporta significativamente como fuente de heterogeneidad, sin influir en la variación de las distribuciones de las prevalencias de los desórdenes hepáticos investigados en pacientes con LPO. No obstante, creemos que los estudios deberían estar diseñados correctamente con el fin de estandarizar las futuras investigaciones.

También se identificaron algunas limitaciones en la revisión sistemática y meta-análisis. En primer lugar, se encontró un grado considerable de heterogeneidad en algunos de los resultados de los metaanálisis. De este modo, se utilizaron efectos aleatorios en los análisis estadísticos y se realizaron análisis de subgrupos para tratar de identificar las posibles fuentes de heterogeneidad (metaanálisis por área geográfica y sexo). También se realizaron análisis de metarregresión, estimando la proporción de la varianza entre estudios explicada por covariables. Además, dos fuentes potenciales de heterogeneidad clínica y metodológica podrían estar relacionadas con las estrategias utilizadas en los diferentes estudios para el diagnóstico de las enfermedades hepáticas, y con la cronicidad de las mismas. En segundo lugar, la falta de datos proporcionados por la mayoría de los estudios incluidos no permitió obtener un gran número de observaciones en los análisis secundarios. En este contexto, futuras investigaciones deberían aportar conjuntos de datos más precisos. Por último, la mayoría de los estudios de nivel primario revisados sistemáticamente eran de naturaleza retrospectiva. Por lo tanto, otra recomendación importante del presente trabajo es el desarrollo de estudios mejor diseñados en el futuro, preferiblemente cohortes prospectivas. A pesar de las limitaciones, nuestro estudio aporta originalidad, al ser la primera revisión sistemática que cubre el espectro de enfermedades hepáticas en pacientes con LPO. Las variables

que hemos estudiado tienen importancia en la práctica clínica, ya que los pacientes con LPO podrían ser remitidos a los especialistas para la evaluación y el tratamiento de las comorbilidades hepáticas. Además, la minuciosidad de nuestra estrategia de búsqueda nos permitió encontrar una amplia selección de estudios potencialmente elegibles, de los cuales se incluyeron 146 estudios (21.187 pacientes).

CONCLUSIONES

1. Los resultados de la presente Tesis Doctoral demuestran que los pacientes con LPO presentan con más frecuencia comorbilidades psicológicas, autoinmunes y hepáticas que la población general.

2. Con respecto a la depresión, la ansiedad y el estrés, la historia clínica de los pacientes con LPO debe incluir preguntas relativas a su estado emocional, resultando aconsejable además la aplicación de cuestionarios simples que permitan detectar estas patologías con más precisión y fiabilidad. Se aconseja la aplicación del cuestionario DASS-21 por haber sido el más eficiente para detectar en el ámbito odontológico conjuntamente depresión, ansiedad y estrés. Los pacientes en los que exista una sospecha de patología emocional asociada al LPO deben ser remitidos para evaluación psicológica por parte de un especialista.

3. Los pacientes con LPO deben someterse periódicamente a una determinación de TSH para descartar una enfermedad tiroidea y a una determinación periódica de glucosa en sangre venosa para descartar una diabetes mellitus.

4. Se demuestra que los pacientes con LPO están predispuestos a desarrollar enfermedades hepáticas que se comportan como factores de riesgo de carcinoma hepatocelular, como la hepatitis B, la hepatitis C, la esteatosis hepática y la cirrosis hepática. También es probable, y en relación con nuestros resultados, que los pacientes con LPO tengan un mayor riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular. Parece razonable aconsejar que los pacientes con LPO sean investigados para descartar la presencia de patología hepática (serología de hepatitis y estudios ecográficos).

5. Los pacientes con enfermedades sistémicas que se comportan como comorbilidades significativas en el LPO deberían someterse a un examen de la cavidad oral para descartar la presencia de LPO.

REFERENCIAS

- Agresti, A., & Coull, B. A. (1998). Approximate is Better than “Exact” for Interval Estimation of Binomial Proportions. *The American Statistician*, 52(2), 119–126. <https://doi.org/10.1080/00031305.1998.10480550>
- Akinyemiju, T., Abera, S., Ahmed, M., Alam, N., Alemayohu, M. A., Allen, C., ... Fitzmaurice, C. (2017). The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level. *JAMA Oncology*, 3(12), 1683. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.3055>
- Aromataris E, M. Z. (2020). JBI Manual for Evidence Synthesis. In E. Aromataris & Z. Munn (Eds.), *JBI Manual for Evidence Synthesis*. JBI. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-01>
- Asarch, A., Gottlieb, A. B., Lee, J., Masterpol, K. S., Scheinman, P. L., Stadecker, M. J., ... Bush, M. L. (2009). Lichen planus–like eruptions: An emerging side effect of tumor necrosis factor- α antagonists. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 61(1), 104–111. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.09.032>
- Barendregt, J. J., Doi, S. A., Lee, Y. Y., Norman, R. E., & Vos, T. (2013). Meta-analysis of prevalence. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 67(11), 974–978. <https://doi.org/10.1136/jech-2013-203104>
- Beagley, J., Guariguata, L., Weil, C., & Motala, A. A. (2014). Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 103(2), 150–160. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.11.001>
- Borenstein, M., & Higgins, J. P. T. (2013). Meta-analysis and subgroups. *Prevention Science: The Official Journal of the Society for Prevention Research*, 14(2), 134–143. <https://doi.org/10.1007/s11121-013-0377-7>
- Carrozzo, M., Porter, S., Mercadante, V., & Fedele, S. (2019). Oral lichen planus: A disease or a spectrum of tissue reactions? Types, causes, diagnostic algorithms, prognosis, management strategies. *Periodontology 2000*, 80(1), 105–125. <https://doi.org/10.1111/prd.12260>
- Dave, A., Shariff, J., & Philipone, E. (2021). Association between oral lichen planus and systemic conditions and medications: Case–control study. *Oral Diseases*, 27(3), 515–524. <https://doi.org/10.1111/odi.13572>
- De Porras-Carrique, T., González-Moles, M. Á., Warnakulasuriya, S., & Ramos-García, P. (2021). Depression, anxiety, and stress in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Clinical oral investigations*, 26(2), 1391–1408. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-04114-0>
- De Porras-Carrique, T., Ramos-García, P., Aguilar-Diosdado, M., Warnakulasuriya, S., & Ángel González-Moles, M. (2022). Autoimmune disorders in oral lichen planus: systematic review and meta-analysis. *Oral Diseases*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/odi.14127>
- DerSimonian, R., & Laird, N. (1986). Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*, 7(3), 177–188. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(86\)90046-2](https://doi.org/10.1016/0197-2456(86)90046-2)
- Duval, S., & Tweedie, R. (2000). A non-parametric “trim and fill” method of assessing publication bias in meta-analysis. *Journal of the American Statistical Association*, 95(449), 89–98. <https://doi.org/10.1080/01621459.2000.10473905>

- Egger, M., Davey Smith, G., Schneider, M., & Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 315(7109), 629–634. <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7109.629>
- Estes, C., Razavi, H., Loomba, R., Younossi, Z., & Sanyal, A. J. (2018). Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*, 67(1), 123–133. <https://doi.org/10.1002/hep.29466>
- Freeman, M., & Tuckey, J. (1950). Transformations Related to the Angular and the Square Root. *The Annals of Mathematical Statistics*, 21(4), 607–611. <https://doi.org/10.1214/aoms/1177729756>
- Gonzalez-Moles, M. A., Bravo, M., Gonzalez-Ruiz, L., Ramos, P., Gil-Montoya. (2018). Outcomes of oral lichen planus and oral lichenoid lesions treated with topical corticosteroid. *Oral Diseases*, 24(4), 573–579. <https://doi.org/10.1111/odi.12803>
- Gonzalez-Moles, M. A., Gil-Montoya, J. A., Ruiz-Avila, I., Bravo. (2017). Is oral cancer incidence among patients with oral lichen planus/oral lichenoid lesions underestimated? *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 46(2), 148–153. <https://doi.org/10.1111/jop.12480>
- González-Moles, M. Á., & Ramos-García, P. (2021). State of Evidence on Oral Health Problems in Diabetic Patients: A Critical Review of the Literature. *Journal of Clinical Medicine*, 10(22), 5383. <https://doi.org/10.3390/jcm10225383>
- González-Moles, M. Á., Ramos-García, P., & Warnakulasuriya, S. (2021). An appraisal of highest quality studies reporting malignant transformation of oral lichen planus based on a systematic review. *Oral Diseases*, 27(8), 1908–1918. <https://doi.org/10.1111/odi.13741>
- González-Moles, M. Á., Ruiz-Ávila, I., González-Ruiz, L., Ayén, Á., Gil-Montoya, J. A., & Ramos-García, P. (2019). Malignant transformation risk of oral lichen planus: A systematic review and comprehensive meta-analysis. *Oral Oncology*, 96, 121–130. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.07.012>
- González-Moles, M. A., & Scully, C. (2005a). Vesiculo-erosive Oral Mucosal Disease—Management with Topical Corticosteroids: (1) Fundamental Principles and Specific Agents Available. *Journal of Dental Research*, 84(4), 294–301. <https://doi.org/10.1177/154405910508400401>
- González-Moles, M. A., & Scully, C. (2005b). Vesiculo-erosive Oral Mucosal Disease—Management with Topical Corticosteroids: (2) Protocols, Monitoring of Effects and Adverse Reactions, and the Future. *Journal of Dental Research*, 84(4), 302–308. <https://doi.org/10.1177/154405910508400402>
- Gonzalez-Moles, M. A., Scully, C., & Gil-Montoya, J. A. (2008). Oral lichen planus: controversies surrounding malignant transformation. *Oral Diseases*, 14(3), 229–243. <https://doi.org/10.1111/j.101-0825.2008.01441.x>
- Gonzalez-Moles, M. A., Scully, C. (2010). HPA-suppressive effects of aqueous clobetasol propionate in the treatment of patients with oral lichen planus. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 24(9), 1055–1059. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03591.x>
- González-Moles, M. Á., Warnakulasuriya, S., González-Ruiz, I., González-Ruiz, L., Ayén, Á., Lenouvel, D., ... Ramos-García, P. (2021). Worldwide prevalence of oral lichen planus: A

systematic review and meta-analysis. *Oral Diseases*, 27(4), 813–828. <https://doi.org/10.1111/odi.13323>

González-Moles, Warnakulasuriya, González-Ruiz, González-Ruiz, Ayén, Lenouvel, ... Ramos-García. (2021). Clinical interpretation of findings from a systematic review and a comprehensive meta-analysis on clinicopathological and prognostic characteristics of oral squamous cell carcinomas (OSCC) arising in patients with oral lichen planus (OLP): Author's reply. *Oral Oncology*, 113, 105036. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104974>

Gonzalez-Moles, M. A., De Porras-Carrique, T., & Ramos-García, P. (2022). Association of oral lichen planus with hepatic disorders and hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal*; In Press

Gonzalez-Moles, M. A., & Ramos-García, P. (2022). Oral lichen planus and related lesions. What should we accept based on the available evidence? *Oral Diseases*, In Press.

Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Vist, G. E., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Alonso-Coello, P., & Schünemann, H. J. (2008). GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 336(7650), 924–926. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>

Higashi, T., Friedman, S. L., & Hoshida, Y. (2017). Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 121, 27–42. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.05.007>

Higgins, J. P., & Green, S. (2008). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*: Cochrane Book Series. <https://doi.org/10.1002/9780470712184>

Higgins, J. P. T., & Thompson, S. G. (2002). Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in Medicine*, 21(11), 1539–1558. <https://doi.org/10.1002/sim.1186>

Higgins, J. P. T., & Thompson, S. G. (2004). Controlling the risk of spurious findings from meta-regression. *Statistics in Medicine*, 23(11), 1663–1682. <https://doi.org/10.1002/sim.1752>

Higgins, J. P. T., Thompson, S. G., Deeks, J. J., & Altman, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 327(7414), 557–560. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>

Jacobson, J. J., Lamey, P.-J., McCartan, B. E., MacDonald, D. G., & MacKie, R. M. (1995). Basal cell cytoplasmic autoantibodies in oral lichenoid reactions. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 79(1), 44–49. [https://doi.org/10.1016/S1079-2104\(05\)80072-1](https://doi.org/10.1016/S1079-2104(05)80072-1)

Jalenques, I., Lauron, S., Almon, S., Pereira, B., D'Incan, M., & Rondepierre, F. (2020). Prevalence and Odds of Signs of Depression and Anxiety in Patients with Lichen Planus: Systematic Review and Meta-analyses. *Acta Dermato-Venereologica*, 100(18), adv00330. <https://doi.org/10.2340/00015555-3660>

Jensen, S. J. (1985). Maximum contents of mercury in dental silver amalgams. *European Journal of Oral Sciences*, 93(1), 84–88. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1985.tb01313.x>

Kang, T.-W., Yevsa, T., Woller, N., Hoenicke, L., Wuestefeld, T., Dauch, D., ... Zender, L. (2011). Senescence surveillance of pre-malignant hepatocytes limits liver cancer development. *Nature*, 479(7374), 547–551. <https://doi.org/10.1038/nature10599>

- Kanwal, F., Kramer, J., Asch, S. M., Chayanupatkul, M., Cao, Y., & El-Serag, H. B. (2017). Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology*, 153(4), 996-1005.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.012>
- Liu, C., Wu, J., & Chang, Z. (2021). Trends and Age-Period-Cohort Effects on the Prevalence, Incidence and Mortality of Hepatocellular Carcinoma from 2008 to 2017 in Tianjin, China. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(11), 6034. <https://doi.org/10.3390/ijerph18116034>
- Llovet, J. M., Kelley, R. K., Villanueva, A., Singal, A. G., Pikarsky, E., Roayaie, S., ... Finn, R. S. (2021). Hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews. Disease Primers*, 7(1), 6. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3>
- Lo Russo, L., Fedele, S., Guiglia, R., Ciavarella, D., Lo Muzio, L., Gallo, P., ... Campisi, G. (2008). Diagnostic Pathways and Clinical Significance of Desquamative Gingivitis. *Journal of Periodontology*, 79(1), 4–24. <https://doi.org/10.1902/jop.2008.070231>
- McCartan, B. E., & Lamey, P.-J. (2000). Lichen planus-specific antigen in oral lichen planus and oral lichenoid drug eruptions. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 89(5), 585–587. <https://doi.org/10.1067/moe.2000.103885>
- McParland, H., & Warnakulasuriya, S. (2012). Oral Lichenoid Contact Lesions to Mercury and Dental Amalgam—A Review. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2012, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2012/589569>
- Miller, J. J. (1978). The Inverse of the Freeman – Tukey Double Arcsine Transformation. *The American Statistician*, 32(4), 138–138. <https://doi.org/10.1080/00031305.1978.10479283>
- Moeini, A., Torrecilla, S., Tovar, V., Montironi, C., Andreu-Oller, C., Peix, J., ... Llovet, J. M. (2019). An Immune Gene Expression Signature Associated With Development of Human Hepatocellular Carcinoma Identifies Mice That Respond to Chemopreventive Agents. *Gastroenterology*, 157(5), 1383-1397.e11. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.07.028>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & PRISMA Group. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Medicine*, 6(7), e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Nault, J.-C., Ningarhari, M., Rebouissou, S., & Zucman-Rossi, J. (2019). The role of telomeres and telomerase in cirrhosis and liver cancer. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 16(9), 544–558. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0165-3>
- Ogurtsova, K., da Rocha Fernandes, J. D., Huang, Y., Linnenkamp, U., Guariguata, L., Cho, N. H., ... Makaroff, L. E. (2017). IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 128, 40–50. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.024>
- Paterlini-Bréchet, P., Saigo, K., Murakami, Y., Chami, M., Gozuacik, D., Mugnier, C., ... Bréchet, C. (2003). Hepatitis B virus-related insertional mutagenesis occurs frequently in human liver cancers and recurrently targets human telomerase gene. *Oncogene*, 22(25), 3911–3916. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206492>
- Probst, C., Schlumberger, W., Stöcker, W., Recke, A., Schmidt, E., Hashimoto, T., ... Komorowski, L. (2009). Development of ELISA for the specific determination of autoantibodies against envoplakin and periplakin in paraneoplastic pemphigus. *Clinica Chimica Acta*, 410(1–2), 13–18. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2009.08.022>

- Ramon-Fluixa, C., Bagan-Sebastian, J., Milian-Masanet, M., & Scully, C. (1999). Periodontal status in patients with oral lichen planus: A study of 90 cases. *Oral Diseases*, 5(4), 303–306.
- Ramos-García, P., González-Moles, M. Á., & Warnakulasuriya, S. (2021). Oral cancer development in lichen planus and related conditions—3.0 evidence level: A systematic review of systematic reviews. *Oral Diseases*, 27(8), 1919–1935. <https://doi.org/10.1111/odi.13812>
- Ramos-Garcia, P., Roca-Rodriguez, M. del M., Aguilar-Diosdado, M., & Gonzalez-Moles, M. A. (2021). Diabetes mellitus and oral cancer/oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *Oral Diseases*, 27(3), 404–421. <https://doi.org/10.1111/odi.13289>
- Ross, D. S., Burch, H. B., Cooper, D. S., Greenlee, M. C., Laurberg, P., Maia, A. L., ... Walter, M. A. (2016). 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*, 26(10), 1343–1421. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>
- Shamseer, L., Moher, D., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati, A., Petticrew, M., ... PRISMA-P Group. (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 350, g7647.
- Shea, B. J., Reeves, B. C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., ... Henry, D. A. (2017). AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 358, j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>
- Sterne, J. A. C., Sutton, A. J., Ioannidis, J. P. A., Terrin, N., Jones, D. R., Lau, J., ... Higgins, J. P. T. (2011). Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 343, d4002.
- Stroup, D. F., Berlin, J. A., Morton, S. C., Olkin, I., Williamson, G. D., Rennie, D., ... Thacker, S. B. (2000). Meta-analysis of observational studies in epidemiology: A proposal for reporting. *Journal of the American Medical Association*, 283(15), 2008–2012. <https://doi.org/10.1001/jama.283.15.2008>
- Subekti, I., & Pramono, L. A. (2018). Current Diagnosis and Management of Graves' Disease. *Acta Medica Indonesiana*, 50(2), 177–182. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29950539>
- Thompson, S. G., & Sharp, S. J. (1999). Explaining heterogeneity in meta-analysis: a comparison of methods. *Statistics in Medicine*, 18(20), 2693–2708. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0258\(19991030\)18:20<2693::aid-sim235>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0258(19991030)18:20<2693::aid-sim235>3.0.co;2-v)
- Viechtbauer, W., & Cheung, M. W.-L. (2010). Outlier and influence diagnostics for meta-analysis. *Research Synthesis Methods*, 1(2), 112–125. <https://doi.org/10.1002/jrsm.11>
- Wang, J., Chenivesse, X., Henglein, B., & Bréchet, C. (1990). Hepatitis B virus integration in a cyclin A gene in a hepatocellular carcinoma. *Nature*, 343(6258), 555–557. <https://doi.org/10.1038/343555a0>
- Warnakulasuriya, S., Kujan, O., Aguirre-Urizar, J. M., Bagan, J. V., González-Moles, M. Á., Kerr, A. R., ... Johnson, N. W. (2021). Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Diseases*, 27(8), 1862–1880. <https://doi.org/10.1111/odi.13704>

Zhong, E. F., Chang, A., Stucky, A., Chen, X., Mundluru, T., Khalifeh, M., & Sedghizadeh, P. P. (2020). Genomic Analysis of Oral Lichen Planus and Related Oral Microbiome Pathogens. *Pathogens*, 9(11), 952. <https://doi.org/10.3390/pathogens9110952>

PUBLICACIONES



Depression, anxiety, and stress in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis

Teresa De Porras-Carriquer^{1,2} · Miguel Ángel González-Moles^{1,2,3} · Saman Warnakulasuriya^{3,4} · Pablo Ramos-García^{1,2}

Received: 25 May 2021 / Accepted: 29 July 2021
© The Author(s) 2021

Abstract

Objectives We present this systematic review and meta-analyses to evaluate current evidence on the prevalence of depression, anxiety, and stress in patients with oral lichen planus and their magnitude of association.

Material and methods We searched PubMed, Embase, Web of Science, Scopus, PsycInfo, and Google Scholar for studies published before January 2021. We evaluated the quality of studies using a specific method for systematic reviews addressing prevalence questions, designed by the Joanna Briggs Institute. We carried out meta-analyses and performed heterogeneity, subgroups, meta-regression, and small-study effects analyses.

Results Fifty-one studies (which recruited 6,815 patients) met the inclusion criteria. Our results reveal a high prevalence of depression (31.19%), anxiety (54.76%), and stress (41.10%) in oral lichen planus. Furthermore, OLP patients presented a significantly higher relative frequency than control group without OLP for depression (OR = 6.15, 95% CI = 2.73–13.89, $p < 0.001$), anxiety (OR = 3.51, 95% CI = 2.10–5.85, $p < 0.001$), and stress (OR = 3.64, 95% CI = 1.48–8.94, $p = 0.005$), showing large effect sizes. Subgroups meta-analyses showed the relevance of the participation of psychologists and psychiatrists in the diagnosis of depression, anxiety, and stress in patients with OLP. Multivariable meta-regression analysis showed the importance of the comorbidity of depression-anxiety in patients with OLP.

Conclusions Our systematic review and meta-analysis show that patients with OLP suffer a higher prevalence of depression, anxiety, and stress, being more frequent than in general population.

Clinical relevance

In the dental clinic, especially dentists should be aware of depression, anxiety, and stress in OLP patients to achieve a correct referral.

Keywords Oral lichen planus · Depression · Anxiety · Stress · Systematic review · Meta-analysis

Introduction

Oral lichen planus (OLP) is a chronic inflammatory autoimmune disease that presents with white reticular lesions accompanied or not by erythematous, erosive, plaque, bullous, or papular lesions [1]. The importance of the disease lies in its frequency, affecting 1% of the general population

as recently has been documented, with a higher prevalence in Europe (1.38%) [2]. Furthermore, OLP is now considered undoubtedly an oral potentially malignant disorder with a risk of progression to cancer in 2.28% of the affected population [1, 3–5].

A widely recognized and generally accepted feature of OLP is related to its possible association with some psychological disorders [6, 7] among which are essentially anxiety, depression, and stress [8–10]. A systematic review has reported the presence of psychological disorders in patients suffering from OLP [11], and more recently, a meta-analysis corroborates the association between cutaneous and oral lichen planus with depression and anxiety [12]. The aforementioned meta-analysis [12], the only one published to date, even being the work that provides the greatest scientific evidence on the subject, presents critically low methodological quality. As will

✉ Miguel Ángel González-Moles
magonzal@ugr.es

¹ School of Dentistry, University of Granada, Granada, Spain

² Biohealth Research Institute (IBS), Granada, Spain

³ WHO Collaborating Centre for Oral Cancer, London, UK

⁴ Faculty of Dentistry, Oral and Craniofacial Sciences, King's College London, London, UK

Autoimmune disorders in oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis

Teresa De Porras-Carrique¹ | Pablo Ramos-García¹  | Manuel Aguilar-Diosdado²  |
Saman Warnakulasuriya^{3,4}  | Miguel Ángel González-Moles^{1,4} 

¹School of Dentistry, Biohealth Research Institute (Ibs.Granada), University of Granada, Granada, Spain

²Endocrinology and Nutrition Department, Cadiz Biomedical Research and Innovation Institute (INiBICA), Puerta del Mar University Hospital, Cádiz, Spain

³Faculty of Dentistry, Oral and Craniofacial Sciences, King's College London, London, UK

⁴WHO Collaborating Centre for Oral Cancer, London, UK

Correspondence

Miguel Ángel González Moles, Oral Medicine Department, School of Dentistry, University of Granada, Granada, Paseo de Cartuja s/n, 18071 Granada, Spain.
Email: magonzal@ugr.es

Abstract

Objectives: The association of OLP with other autoimmune processes points to the possibility that OLP-affected patients are actually developing an autoimmune status that predisposes them to autoaggression against different targets. This systematic review and meta-analysis aim to evaluate the current evidence on the prevalence of autoimmune disorders in patients with OLP and their magnitude of association.

Methods: We searched PubMed, Embase, Web of Science, Scopus databases for the studies published before May 2021, with no limitation in regards to their publication date or language. We evaluated the quality of studies, carried out meta-analyses and performed heterogeneity, subgroups, meta-regression, and small-study effects analyses.

Results: Inclusion criteria were met by 153 studies (23,327 patients). Our results indicate the existence of high prevalence and a frequent association between OLP and some autoimmune disorders, especially in regards to thyroid disease (PP = 7.96%, 95% CI = 6.32–9.75; OR = 1.99, 95% CI = 1.60–2.49, $p < 0.001$) and diabetes mellitus (PP = 9.41%, 95% CI = 8.16–10.74; OR = 1.64, 95% CI = 1.34–2.00, $p < 0.001$).

Conclusions: Our study demonstrates the existence of a comorbidity between autoimmune thyroid diseases as well as between diabetes mellitus and OLP respectively. Quality of evidence should be upgraded on other autoimmune diseases (fibromyalgia, gastrointestinal disorders, rheumatic diseases, Sjogren's syndrome, lupus erythematosus, and dermatological diseases) for which the current data do not allow us to know whether they are really associated with OLP.

KEYWORDS

autoimmunity, lichen planus, meta-analysis, oral, prevalence, systematic review

1 | INTRODUCTION

Oral lichen planus (OLP) is a chronic inflammatory disease of unknown etiology and is of an autoimmune nature (Carrozzo et al., 2019). A recent systematic review and meta-analysis has reported a global prevalence of the disease of 1.01% (González-Moles et al., 2021; González-Moles et al., 2021), with a geographical distribution that indicates a higher prevalence in Europe (1.43%), and a trend

toward an increase in the risk of developing OLP in relation to age, which increases progressively and significantly after the age of 40 years (OR = 3.43, 95% CI = 2.48–4.73; $p < 0.001$). One of the main sequel of OLP is its behavior as an oral potentially malignant disorder (Warnakulasuriya et al., 2021) with a malignancy rate of 1.14% (González-Moles et al., 2019) that rises to 2.28% in those primary-level studies that have been carried out following strict criteria of methodological quality (González-Moles, Ramos-García, &

Journal section: Oral Medicine and Pathology
Publication Types: Review

Association of oral lichen planus with hepatic disorders and hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis

Miguel Ángel González-Moles ^{1,2}, Teresa de Porrás-Carriqué ^{1,2}, Pablo Ramos-García ^{1,2}

¹ School of Dentistry, University of Granada, Granada, Spain

² Instituto de Investigación Biosanitaria ibs. Granada, Granada, Spain

Correspondence:

Oral Medicine Department, School of Dentistry, University of Granada
Granada, Paseo de Cartuja s/n, 18071 Granada, Spain
magonzal@ugr.es

Received: 25/08/2022

Accepted: 01/11/2022

González-Moles MÁ, de Porrás-Carriqué T, Ramos-García P. Association of oral lichen planus with hepatic disorders and hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2022 [In Press].

Article Number: 25661 <http://www.medicinaoral.com/>
© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - pISSN 1698-4447 - eISSN: 1698-6946
eMail: medicina@medicinaoral.com

Indexed in:

Science Citation Index Expanded
Journal Citation Reports
Index Medicus, MEDLINE, PubMed
Scopus, Embase and Emcare
Indice Médico Español

Abstract

Background: Oral lichen planus (OLP) is a prevalent autoimmune chronic inflammatory disease of unknown etiology, now considered undoubtedly as an oral potentially malignant disorder with a risk of progression to cancer in 2.28% of the affected patients. The importance of the association between hepatic disease and OLP lies in the fact that many of these disorders (HC, HB, cirrhosis, hepatic steatosis) behave as risk factors for hepatocellular carcinoma.

Material and methods: We searched PubMed, Embase, Web of Science, and Scopus for studies published before January 2022. We evaluated the quality of studies (Joanna Briggs Institute tool). We performed meta-analyses, investigated the heterogeneity between studies, and we also carried out subgroups, meta-regression, and small-study effects analyses. 146 studies (21,187 patients) were included in this study. Our study aims to evaluate current evidence on the prevalence and magnitude of association between hepatic diseases (especially those with risk of malignancy), hepatocellular carcinoma and OLP.

Results: Our results demonstrate that OLP patients have a strong magnitude of association along with high prevalences of premalignant hepatic disorders (i.e, hepatitis B [PP=3.90%, 95%CI=1.90-6.44; OR=1.62, 95% CI=1.01-2.40,p=0.02], hepatitis C [PP=7.14%, 95%CI=5.46-9.00; OR=4.09, 95%CI=2.77-6.03,p<0.001], cirrhosis [PP=4.27%, 95%CI=1.22-8.58; OR=5.58, 95%CI=1.83-16.96,p=0.002] and hepatic steatosis [PP=7.06%, 95%CI=1.51-15.47; OR=5.71, 95%CI=0.97-33.60,p=0.05]) and hepatocellular carcinoma (PP=9.13%, 95%CI=4.12-15.66; OR=3.10,95%CI=1.14-8.43,p=0.03).

Conclusions: OLP patients should be investigated to rule out the presence of hepatic disease, which can lead to hepatocellular carcinoma, allowing an early diagnosis that would help to a better approach to liver disease and a notable improvement in prognosis in terms of both progression and severity.

Key words: Oral lichen planus, hepatocellular carcinoma, hepatitis, systematic review, meta-analysis.

