



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

Estudo dos niveis de cortisol e variabeis clínicas de interese en pacientes con liquen plano oral dende unha perspectiva de xénero e idade avanzada.

Estudio de los niveles de cortisol y variables clínicas de interés en pacientes con liquen plano oral desde una perspectiva de género y edad avanzada.

Study of cortisol levels and clinical variables in patients with oral lichen planus from a gender and advanced age perspective.

Autora: Ángela van der Mel Olaizola

Titoras: Eva Otero Rey

Pilar Gándara Vila

Departamento: Ciruxía e especialidades
médicoquirúxicas

Xuño 2023

Índice

1. Resumen	2
2. Introducción	5
Liquen plano	5
Liquen plano oral y cortisol	11
3. Objetivo	12
4. Material y métodos	12
Tipo de estudio	12
Selección de la muestra	13
Recogida de información.	13
Método de determinación del cortisol.....	13
Determinación de los factores psicológicos	14
Variables del estudio	14
Análisis estadístico.....	16
Aspectos éticos.....	16
5. Resultados	16
6. Discusión	24
7. Conclusiones	30

1. Resumen

- Objetivo: El propósito principal de este estudio es determinar la relación entre los niveles séricos de cortisol y las variables clínicas de los pacientes con LPO (blanco/rojo). Los objetivos secundarios son describir la población de pacientes con LPO, comprobar si existen diferencias de presentación entre los distintos tipos de liquen y observar si hay una relación entre los niveles de cortisol y las variables recogidas.
- Método: Se realiza un estudio retrospectivo transversal. La muestra de 113 pacientes se tomó a partir de la base de datos de los pacientes atendidos en la clínica de la Unidad de Medicina Oral de la Facultad de Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela en el periodo comprendido entre los años 2015 y 202. Se incluyeron a pacientes diagnosticados clínica e histológicamente de LPO. Los niveles séricos de cortisol se obtuvieron mediante analíticas (a primera hora de la mañana y en ayunas) realizadas en el momento del diagnóstico del LPO. El análisis estadístico de los resultados se llevó a cabo mediante una estadística descriptiva, el test T de student o ANOVA de un factor para comparar medias y el test Chi cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher para comparar variables cualitativas.
- Resultados: Los pacientes con lesiones atrófico-erosivas (LPO rojo) tenían una media de edad más alta ($P < 0,01$) y una mayor proporción de estos pacientes padecía dolor en comparación con aquellos con LPO blanco ($P < 0,01$). La media del cortisol basal de todos los pacientes con LPO independientemente del tipo clínico fue de $17,00 \pm 10,78 \mu\text{g/dL}$. Al comparar los niveles de cortisol en los pacientes con LPO rojo ($16,63 \pm 4,79 \mu\text{g/dL}$) y LPO blanco ($17,315 \pm 4,86 \mu\text{g/dL}$) no se observó una diferencia significativa ($P = 0,498$). Tampoco se observaron diferencias significativas al comparar estos niveles con el resto de las variables.
- Conclusión: Sería recomendable que futuras investigaciones abordasen este tema con una muestra de pacientes más elevada.

Resumo

- Obxectivo: O propósito principal deste estudio é determinar a relación entre os niveis séricos de cortisol e as variables clínicas dos pacientes con LPO (branco/vermello). Os obxectivos secundarios consisten en describir a poboación de pacientes con LPO, comprobar se existen diferenzas de presentación entre os distintos tipos de liques e observar se hai unha relación entre os niveis de cortisol e as variables recollidas.
- Método: Realízase un estudo retrospectivo transversal. A mostra de 113 pacientes tomouse a partir da base de datos dos pacientes atendidos na clínica da Unidade de Medicina Oral da Facultade de Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela no período comprendido entre os anos 2015 e 2022. Incluíronse pacientes diagnosticados clínica e histopatologicamente de LPO. Os niveis séricos de cortisol obtivéronse mediante análíticas (primeira hora da mañá en xaxún) realizadas no momento do diagnóstico de LPO. A análise estadística dos resultados levouse a cabo cunha estadística descritiva, o test T de student ou ANOVA dun factor para comparar medias e o test Chi cadrado de Pearson ou o test exacto de Fisher para comparar variabeis cualitativas.
- Resultados: Os pacientes con lesións atrófico-erosivas (LPO vermello) tiñan unha media de idade máis alta ($P < 0,01$) e unha maior proporción destes pacientes padecían dores en comparación con aqueles con LPO branco ($P < 0,01$). A media do cortisol basal de todos os pacientes con LPO independentemente do tipo clínico foi de $17,00 \pm 10,78 \mu\text{g/dL}$. Ao comparar os niveis de cortisol en pacientes con LPO vermello ($16,63 \pm 4,79 \mu\text{g/dL}$) e LPO branco ($17,315 \pm 4,86 \mu\text{g/dL}$) non se observou unha diferenza significativa. Tampouco se observou una diferenza significativa ao comparar estes niveis cas demais variables.
- Conclusión: Sería recomendábel que futuras investigacións abordasen este tema cunha mostra de pacientes máis elevada.

Abstract

- Objective: The main purpose of this study is to determine the relationship between the serum cortisol levels and the clinical variables of patients with OLP (Oral Lichen Planus) (white/red). The secondary objectives are to describe the population of patients with OLP, to find out if there are differences in the presentation of the distinct types of lichens and observe if there exists a relationship between the cortisol levels and the collected variables.
- Methods: A retrospective transversal study is realized. A sample of 113 patients was selected from the data base of patients attended in the clinic of the Oral Medicine Unit of the Faculty of Odontology of the University of Santiago de Compostela in the period between the years 2015 and 2022. Patients with a clinical and histological diagnosis of OLP were included. The serum cortisol levels were obtained by means of analysis realized (first thing in the morning with fasting) in the moment of diagnosing of the OLP. The statistical analysis of the results was carried out using descriptive statistics, the Student's t-test or a single factor ANOVA to compare means and the Pearson's chi-squared test or the Fisher's exact test to compare qualitative variables.
- Results: The patients with erosive-atrophic lesions (red OLP) had a higher average age ($P < 0,01$) and a major number of these patients suffered pain compared with those with white OLP ($P < 0,01$). The mean basal cortisol level of all the patients with OLP independent of the clinical type was $17,00 \pm 10,78 \mu\text{g/dL}$. Comparing the cortisol levels of patients with red OLP ($16,63 \pm 4,79 \mu\text{g/dL}$) and white OLP ($17,315 \pm 4,86 \mu\text{g/dl.}$) no significant difference was observed ($P = 0,498$). Comparing these levels with the rest of the variables no significant differences were observed either.
- Conclusion: It would be advisable to carry out further research on this issue with a larger sample of patients.

2. Introducción

Liquen plano

El liquen plano (LP) es una enfermedad inflamatoria crónica, mucocutánea que afecta con mayor frecuencia a la piel y las mucosas orales, pero también puede aparecer en otras localizaciones, como los genitales, el esófago, la conjuntiva, el cuero cabelludo, el cabello y las uñas. (1)

“El liquen plano oral (LPO) es un trastorno inflamatorio crónico de etiología desconocida con periodos de recaídas y remisiones, caracterizada por la aparición de lesiones reticulares blancas, acompañadas o no de áreas atrófico, erosivo y ulcerativo y/o áreas tipo placa. Las lesiones presentan frecuentemente simetría bilateral. Puede aparecer acompañada de gingivitis descamativa.”(2)

Prevalencia

El liquen plano oral (LPO) es la enfermedad oral no-infecciosa más frecuente (3). Esta enfermedad afecta a un 1-2% de la población general con una distribución geográfica muy desigual. La prevalencia más alta es en Europa (1.43%) (4) y la más baja en la India (0.49%) (4). La mayoría de los pacientes de LPO se sitúan entre la quinta y la séptima década de vida y afecta predominantemente a mujeres (1,4-6).

Actualmente, el LPO se considera un trastorno oral potencialmente maligno con un riesgo de progresión a cáncer en el 2,28% de la población afectada. Por tanto, aunque se trate de una enfermedad de curso evolutivo benigno, en ocasiones puede llegar a sufrir una degeneración maligna. Este riesgo de malignización parece ser más alto en las variables clínicas atrófico-erosivas del LPO y en las lesiones que se localizan en la lengua(6,7).

Etiología

El Liquen Plano Oral es una enfermedad de etiología desconocida, aunque existen una serie de factores implicados en su aparición. Su presencia se ha relacionado con la toma de medicamentos, enfermedades autoinmunes, enfermedades sistémicas como Diabetes

Mellitus(8,9), Virus del Papiloma Humano (10), Hepatitis C (11), menopausia y factores psicológicos (8-12).

El LPO se asocia a trastornos psicológicos como la ansiedad, la depresión y el estrés. Una revisión sistemática (12) ha reportado la presencia de trastornos psicológicos en pacientes con LPO y más recientemente, dos metaanálisis corroboran la asociación del liquen plano cutáneo y oral con la depresión y la ansiedad (1,6,12).

Además, algunos medicamentos sistémicos, los alérgenos de contacto, algunos productos bacterianos y el trauma mecánico pueden exacerbar las lesiones liquenoides orales. (3)

Patogenia

El LPO es una enfermedad inflamatoria crónica mediada por células T y caracterizada a nivel histopatológico por la presencia de un infiltrado inflamatorio subepitelial, interrupción de la membrana basal y degeneración de queratinocitos, favoreciendo la aparición de cuerpos de Civatte, paraqueratosis y acantosis. La patogenia del LPO incluye tanto mecanismos de antígenos específicos como no específicos. (7,13)

Los mecanismos de antígenos específicos del LPO consisten en la presentación de antígenos por parte de los queratinocitos basales y su eliminación por parte de las células T citotóxicas CD8+. De hecho, los datos actuales sugieren que el LPO es una enfermedad autoinmune en la que las células T CD8 auto citotóxicas desencadenan la apoptosis de las células epiteliales orales. (13)

Los mecanismos no específicos incluyen la degranulación de los mastocitos y la activación de metaloproteinasas de matriz en las lesiones del LPO. (13)

Muchas citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), interferón gamma (IF-gamma), interleuquina-1-alfa, IL-6, IL-8 están implicadas en la inmunopatogénesis del LPO. (13)

Se desconoce el evento inicial en la formación de lesiones de LPO y los factores que determinan la susceptibilidad al LPO. (13)

Manifestaciones clínicas

El LPO suele presentarse de forma bilateral en la mucosa oral y tiene varios patrones. (14,15)

La Organización Mundial de la Salud (2) en su última reunión considera las siguientes formas clínicas de LPO (mayoritariamente líneas o placas blancas)

- *Reticular*: líneas blancas entrecruzadas
- *Linear o anular*: se puede presentar de varias formas en líneas o anillos
- *Papular*: punteado blanco
- *En placa*: placas blancas
- *Atrófico, erosivo y ulcerativo*: rojo y ulcerado
- *Buloso*: vesicular

Estos patrones pueden coexistir en la misma región y alternarse en el tiempo. Entre ellas, la forma más prevalente es la reticular y suele ser asintomática, mientras que la erosiva, aunque es menos frecuente, tiene mayor trascendencia clínica por sus síntomas, que van desde molestias leves y sensación de ardor a episodios de dolor severo que dificultan hablar, comer y tragar. (16)

Las zonas en las que aparece con más frecuencia el LPO son la mucosa bucal, la lengua y la encía. La afectación del paladar y los labios es rara, y aún más anecdótica es la afectación del suelo de la boca. Los síntomas de ardor, picazón y dolor se observan particularmente en las variantes ulcerativa y eritematosa. La presencia de estrías de Wickham se considera un factor patognomónico. (15,16)

El 15% de los pacientes con LPO puede desarrollar lesiones cutáneas, pápulas de 2-3 mm de diámetro que se localizan fundamentalmente en las superficies de flexoras, en las muñecas y en los antebrazos (zonas más húmedas). También pueden aparecer lesiones en otras mucosas del organismo como los genitales, la conjuntiva ocular y a nivel gastrointestinal. (16)

Diagnóstico

En el convenio de 2022 del centro de colaboración para el cáncer oral de la OMS (2) se estableció un criterio diagnóstico basado en criterios clínicos e histopatológicos:

- Criterios clínicos
 - Presencia de lesiones blancas bilaterales, más o menos simétricas que afectan a la mucosa bucal y/o lengua y/o labio y/o encía
 - Presencia de lesiones papulares blancas o líneas blancas ligeramente elevadas (patrón reticular, anular o lineal) con o sin erosiones y ulceraciones.
 - A veces se presenta como gingivitis descamativa
- Criterios histopatológicos:
 - Presencia de una banda bien definida de infiltrado predominantemente linfocitario que se limita a la parte superficial del tejido conectivo.
 - Signos de degeneración vacuolar de la base y/o capa celular supra basal con apoptosis de queratinocitos
 - En el tipo atrófico hay adelgazamiento epitelial y en ocasiones ulceración causada por falla en la regeneración epitelial como resultado de destrucción de células basales. Se puede encontrar un infiltrado inflamatorio mixto.

Tratamiento

La mayor parte de los tratamientos utilizados para el LPO tienen como objetivo suprimir localmente las células T en general o interferir con la liberación de citoquinas. (17)

Dado que se trata de una enfermedad de etiología desconocida, la curación completa es muy difícil de lograr. Como el LPO (sintomático) puede causar dolor y afectar considerablemente a la calidad de vida de los pacientes, actualmente los tratamientos que se aplican van encaminados a reducir el dolor y la gravedad de las lesiones. (17)

El tratamiento de elección del LPO sintomático son los corticosteroides tópicos debido a su acción antiinflamatoria e inmunosupresora. Dentro de estos fármacos, los más empleados son la triamcinolona, la fluocinolona, la betametasona y el clobetasol. Existen diferentes formas de presentación como spray, enjuagues o pastas adhesivas. E. M Otero-Rey et al. consideran que la mejor opción de tratamiento es el acetónido de triamcinolona en solución acuosa en una dosis entre

0,3-0,5%, con una pauta de 3 veces al día durante un mes e ir reduciendo la dosis progresivamente mientras los síntomas estén presentes y hasta que se recupere la capacidad funcional. Además, algunos autores consideran que en los casos en los que la enfermedad va acompañada de lesiones erosivas crónicas o recurrentes se debe mantener una dosis mínima de corticoide tópico de forma indefinida para prevenir la recurrencia y la progresión de la enfermedad hacia una posible malignización.(7,17)

La terapia con corticoides tópicos está asociada a una serie de efectos secundarios como la candidiasis, el síndrome de boca ardiente, la hipogeusia, la leucoplasia vellosa y la hipersensibilidad medicamentosa. Es fundamental que estos pacientes acudan a revisiones periódicas para detectar estos cambios y poder tratarlos de forma correcta. (7)

El tratamiento con corticoesteroides sistémicos solo está indicado en los casos en los que el paciente no responde adecuadamente al tratamiento con corticoesteroides tópicos. Esta indicación se debe a que los efectos secundarios son mayores pudiendo aparecer edema facial, debilidad capilar, hirsutismo, diabetes, hipertensión y desregulación hormonal (7,18)

Existen otros tratamientos alternativos, entre los que se encuentran el uso de corticoesteroides intralesionales, azatioprina, retinoides (tópicos y sistémicos como la tretinoína), radiación ultravioleta, terapia fotodinámica, Aloe Vera e inhibidores de calcineurina como picrolimus, tacrolimus o ciclosporina. (18,19).

En cuanto a la influencia del tratamiento con corticoesteroides del LPO en su progresión hacia la malignización no existe un consenso general entre los autores. Por un lado, parece que la terapia inmunosupresora y antiinflamatoria puede ser beneficiosa, puesto que la inflamación crónica es un factor de riesgo para el desarrollo de un carcinoma al favorecer la proliferación celular, la angiogénesis e inhibir la apoptosis. Sin embargo, también se ha considerado que el tratamiento con corticoides puede disminuir la respuesta antitumoral del paciente y consecuentemente aumentar el riesgo de cáncer oral.(7)

En cuanto al tratamiento del LPO no sintomático se debe informar adecuadamente al paciente sobre su afección y revisiones periódicas para controlar la evolución. (7,18)

Pronóstico

Las lesiones del LPO suelen sufrir periodos de exacerbación y de remisión. Actualmente, gracias al tratamiento se pueden controlar los síntomas con efectos secundarios mínimos. (3)

La revisión sistemática de Ramos-García y colaboradores del año 2021 muestra que el riesgo de malignización del LPO se sitúa en un rango entre 0,44 y 2,28. (20)

Para disminuir este riesgo de malignización, es fundamental educar a los pacientes con LPO para que acudan a revisiones cada seis meses y ante cualquier cambio o exacerbación en el aspecto de las lesiones. Además, se debe recomendar que dejen de fumar y beber alcohol, así como favorecer una dieta rica en fruta y verdura fresca. (3)

Cortisol

El cortisol es una hormona asociada al funcionamiento físico, psicológico y fisiológico del organismo. Su liberación está regulada a través del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HHS). La activación del eje HHS desencadena la liberación por parte del hipotálamo de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), que a su vez provoca la síntesis de la hormona adrenocorticotropina (ACTH) en la hipófisis. Finalmente, las glándulas suprarrenales producen glucocorticoides, incluido el cortisol. La secreción de hormona liberadora de corticotropina por el hipotálamo está regulada por impulsos de centros superiores y se encuentra influenciada por un ciclo circadiano. Por ello, el estrés físico, emocional o fisiológico pueden estimular la secreción de esta hormona. (21-23)

Se ha observado que el estrés puede desempeñar un papel fundamental en la regulación del cortisol. A su vez, esta desregulación del eje HHS se relaciona con numerosas enfermedades, que pueden ir desde manifestaciones psicológicas como la depresión, la ansiedad o el “burn out” hasta manifestaciones fisiológicas como problemas cardíacos o la obesidad. (21-23)

Actualmente, el cortisol se considera uno de los biomarcadores de la respuesta psicobiológica más importantes. (21,22)

El eje HHS funciona en un ciclo diario, de manera que los niveles de cortisol varían a lo largo del día. Nada más despertar los niveles son altos y en los 30-40 minutos siguientes se elevan en un 50-60%. Durante las horas siguientes, los niveles de cortisol disminuyen rápidamente y, finalmente se van reduciendo más lentamente hasta alcanzar el nivel más bajo a la hora de acostarse. Los niveles más bajos de cortisol se encuentran entre las 22:00 horas y las 4:00 horas. (21,23,24)

El ritmo diurno del cortisol se ha dividido en varios componentes que proporcionan información complementaria. Los más examinados son: el nivel medio de cortisol a lo largo del día (cortisol promedio diario); el nivel de cortisol en el pico posterior al despertar, la llamada respuesta de despertar de cortisol; y la pendiente diurna del cortisol, que es el cambio en los niveles del cortisol desde la mañana hasta la noche durante el día de vigilia. Por ello, dependiendo del momento del día en el que se tomen las medidas del cortisol, los datos pueden ser muy variables. (21)

El cortisol se encuentra disminuido en lactantes, ancianos y personas con hipotiroidismo. El cortisol se encuentra aumentado en el hipertiroidismo, la diabetes, en embarazadas y en mujeres que consumen anticonceptivos orales. Esta hormona es metabolizada en el hígado y excretada por la orina, por lo que en los enfermos hepáticos y renales los niveles de cortisol también están alterados. (24)

Los niveles de cortisol se pueden medir a través de la saliva, la sangre, la orina y el pelo. Cada uno de estos métodos de cuantificación va a tener resultados diferentes, debido a que la medición de los niveles de cortisol en sangre proporciona información sobre la fracción total de cortisol (libre y unida a proteínas) y las muestras de saliva determinan la fracción libre de cortisol que provoca actividad biológica (normalmente corresponde a un 10% del cortisol total) (23), (24,25)

Liquen plano oral y cortisol

Como se ha indicado anteriormente, el estrés es un factor psicológico que provoca una elevación de los niveles de cortisol y esta alteración se asocia a un desequilibrio de citoquinas, que

pueden predisponer al desarrollo de enfermedades autoinmunes. Por otra parte, el LPO es una enfermedad inflamatoria crónica cuya etiología y progresión están relacionadas, entre otros, con las citoquinas y con trastornos psicológicos como la ansiedad, la depresión y el estrés. Por lo tanto, los niveles de cortisol están asociados a la aparición de LPO. (1,6,12,26)

Hasta la fecha, dos metaanálisis (26,27) y una revisión sistemática (28) demuestran que los niveles de cortisol salival(26) (28) y sérico(27) en pacientes con LPO son significativamente superiores a los controles sanos. En uno de estos metaanálisis (27) han evaluado también el estado psicológico de los pacientes mediante el HADS (Hospital Anxiety Depression Score) y los valores medios son más altos en los pacientes con LPO que en los controles. En las otras dos publicaciones han analizado la relación de los niveles de cortisol con desórdenes psicológicos como el estrés y la ansiedad. En una de ellas (28) han hallado una diferencia estadísticamente significativa mientras que en el de López-Jornet y colaboradores (26) los resultados son controvertidos.

3. Objetivo

El objetivo principal de este estudio es determinar la relación entre los niveles séricos de cortisol matutino y las formas clínicas de los pacientes con LPO (blanco/rojo).

Los objetivos secundarios son:

- Describir la población de pacientes con liquen plano oral y comprobar si existen diferencias de presentación entre los distintos tipos de liquen.
- Comprobar si existen diferencias entre los niveles de cortisol en los pacientes con LPO y las variables recogidas.

4. Material y métodos

Tipo de estudio

Para llevar a cabo este trabajo de investigación se realizó un estudio retrospectivo transversal.

Selección de la muestra

Para la selección de la muestra se hizo una revisión de la base de datos de los pacientes atendidos en la clínica de la Unidad de Medicina Oral de la Facultad de Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela en el periodo comprendido entre los años 2015 y 2022.

Como criterios de inclusión se establecieron:

- Pacientes diagnosticados clínica e histológicamente de LPO según el criterio propuesto por la OMS (2),
- Pacientes que tuvieran una analítica sanguínea de la fecha en la que se emitió el diagnóstico de LPO en la que aparecieran recogidos los niveles de cortisol
- Mayores de edad

Como criterios de exclusión se consideraron:

- Menores de edad
- Pacientes cuyo resultado de la biopsia fuese no concluyente.
- Se descartó a las personas que ya estaban bajo tratamiento con corticoides en la fecha en que se realizó la analítica sanguínea.

Recogida de información.

La información se obtuvo mediante el acceso a las historias clínicas de los pacientes de la Unidad Docente de Medicina Oral de la Facultad de Odontología de Santiago de Compostela. Para determinar los niveles séricos de cortisol de la muestra se consultaron las analíticas sanguíneas de los pacientes, que habían sido realizadas en el momento del diagnóstico del liquen plano oral, a primera hora de la mañana y en ayunas.

Método de determinación del cortisol

La determinación de los niveles basales de cortisol se obtuvo mediante la técnica de electroquimioluminiscencia **ADVIA Centaur® Cortisol** (Bayer, Leverkusen, Alemania) que se

lleva a cabo en la práctica clínica habitual del Laboratorio Central de Análisis Clínicos del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

Siguiendo las instrucciones del fabricante y los criterios establecidos por el Laboratorio de Análisis Clínicos se consideraron valores normales de cortisol aquellos comprendidos entre 5,27 – 22,45 µg/dl.

Determinación de los factores psicológicos

Para determinar los niveles de ansiedad y depresión se empleó el Hospital Anxiety Depression Score (HADS).

El Hospital Anxiety Depression Score (HADS) (Zigmond y Snaith, 1983) es un cuestionario empleado para medir trastornos de depresión y ansiedad en servicios hospitalarios de consulta externa no psiquiátrica. Esta prueba consta de 14 preguntas, intercalando 7 sobre la ansiedad (impares) y 7 sobre la depresión (pares). Cada cuestión tiene 4 posibles respuestas que puntúan de 0 a 3. Es decir, si el paciente escoge la primera opción el valor sería 0 mientras que, si elige la cuarta, el valor sería 3. Así, la cifra máxima que se puede obtener tras sumar los valores de las respuestas de las 7 preguntas es de 21 para la depresión y 21 para la ansiedad. El cuestionario evalúa los síntomas sobre la semana anterior y está previsto para contestar en poco tiempo. El rango entre 0 y 7 indica severidad baja de depresión y ansiedad, entre 8 y 10 corresponde a casos dudosos de tales enfermedades y por encima de 11 se considera sintomatología clara de ansiedad o depresión. (29-31).

Variables del estudio

Se recogieron los datos de la historia clínica ó mediante el acceso a las fotografías de los pacientes para determinar los pacientes diagnosticados clínica e histopatológicamente de LPO atrófico erosivo o LPO reticular o en placa. Se agruparon las variables en dos grupos siguiendo a Bagán (32): liquen blanco (reticular y en placa) y liquen rojo (atrófico-erosivo) para facilitar el análisis estadístico

De las analíticas sanguíneas recogimos los niveles séricos matutinos de cortisol basal.

Además, se recogieron las siguientes variables:

- Edad
- Sexo
- Localización de las lesiones.
 - o Mucosa yugal
 - o Encía
 - o Lengua
 - o Labio
 - o Reborde alveolar
 - o Zona retromolar
 - o Paladar

Por motivos estadísticos agrupamos la variable localización considerando única cuando afectaba a una sola localización o múltiple cuando lo hacía en más de una.

- Dolor. Se recogió si existía dolor o no, independientemente del grado de este.
- HADS del mismo día que la analítica. El HADS se dividió a su vez en dos variables:
 - o HADS de la ansiedad. Se consideró que el paciente padecía límite de ansiedad o ansiedad crítica cuando el valor era superior a 8.
 - o HADS de la depresión. Se consideró que el paciente padecía límite de depresión o depresión crítica cuando el valor era superior a 8.
- Consumo de tabaco. Se distinguió entre:
 - o Pacientes no fumadores: aquellos pacientes que nunca habían fumado.
 - o Fumadores: aquellos pacientes que fumaban en el momento en el que se realizó la analítica sanguínea.
 - o Exfumadores: aquellos pacientes que habían fumado en alguna época de su vida pero que ya no fumaban en el momento en el que se realizó la analítica sanguínea.
- Consumo de alcohol. Se distinguió entre pacientes bebedores y no bebedores, sin tener en cuenta la cantidad de alcohol consumida.
- Enfermedades sistémicas. Se tuvieron en cuenta para realizar las comparaciones las 4 enfermedades más frecuentes.

Análisis estadístico

Todos los datos fueron recogidos en una base de datos empleando el software **Microsoft® Excel® para Microsoft 365 MSO (versión 2301 compilación 16.0.16026.20002) de 32 bits** y posteriormente tabulados y analizados estadísticamente empleando el software SPSS para Windows versión 28.0.1.0 (SPSS Inc. Chicago, ILL, EEUU).

Se llevó a cabo una estadística descriptiva analizando media, valores mínimos y máximos y desviación estándar de las variables cuantitativas para ambos grupos, y en las variables cualitativas analizando el número y porcentaje. Para la comparación de medias empleamos el test T de student o ANOVA de un factor.

Para la comparación de variables cualitativas empleamos tablas de contingencia y el test Chi cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher cuando la frecuencia para una variable era de menos de 5 para valorar si existían diferencias significativas. Consideramos todos los p-valores (P) bilaterales y $P < 0,05$ como significativos.

Aspectos éticos

El desarrollo del proyecto se llevó a cabo respetando la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial 1964 y ratificaciones de las asambleas siguientes. El protocolo de estudio obtuvo el visto bueno del comité de ética de Investigación de Santiago-Lugo (CEI-SL) con el número 2023/137.

5. Resultados

Tras la revisión de la base de datos se incluyó 125 pacientes que acudieron a la clínica de la Unidad Docente de Medicina Oral. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión el tamaño de la muestra fue de 113 pacientes. Se excluyó a seis pacientes por no presentar biopsia y dos porque tenían una biopsia “no concluyente”. Otros cuatro pacientes no fueron incluidos porque ya habían comenzado el tratamiento en el momento en el que se realizó la analítica sanguínea.

La edad media de los pacientes fue de 59.39 años \pm 10,781, en un rango entre 33-92 años. La mayor parte de los pacientes se situaba entre la 5ª y 7ª década de vida (Tabla 1)

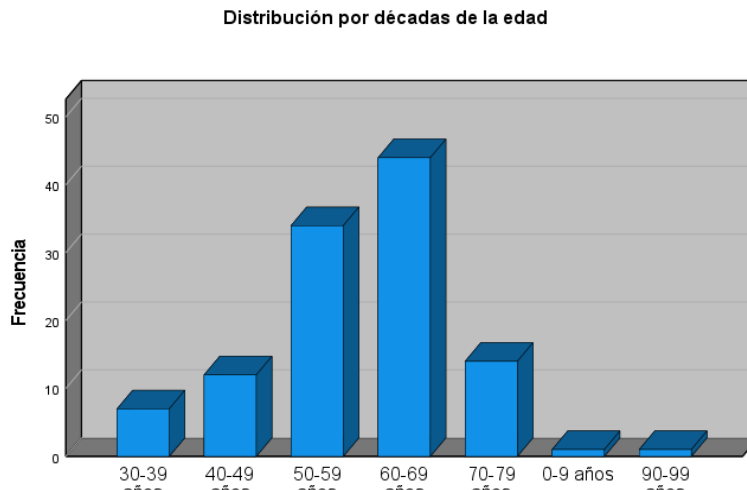


Tabla 1

En cuanto a la distribución por sexo de la muestra, 30 eran hombres (26,5%), 82 mujeres (72,6%) y un paciente de sexo desconocido (0,9%). (Tabla 2)

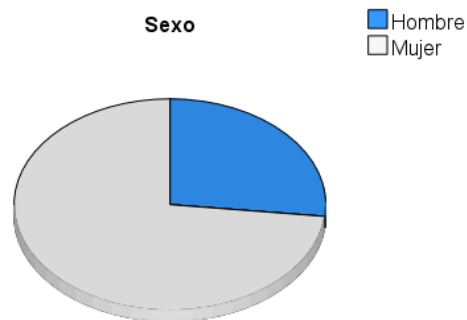


Tabla 2

Con respecto al tipo de líquen, 32 pacientes (28,3%) presentaban LPO reticular, 52 atrófico-erosivo (46%) y 29 en placa (25,7%). (Tabla 3) Para facilitar el análisis estadístico se agrupó a los pacientes con LPO reticular y en placa bajo el nombre de “Liquen Blanco” (61 pacientes, 54%) y los atrófico erosivos bajo “Liquen rojo” (52 pacientes, 46%). (Tabla 4)

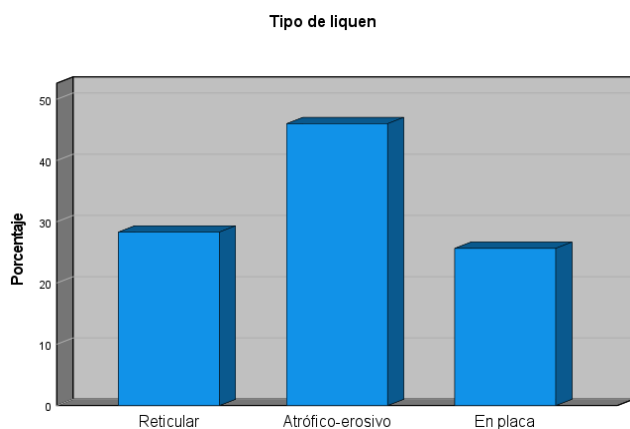


Tabla 3

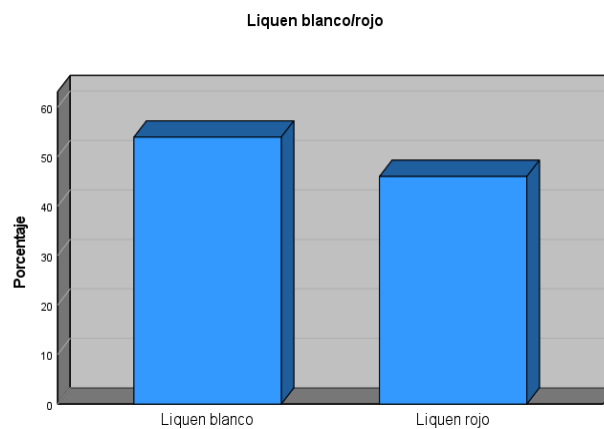


Tabla 4

En relación con la localización, la más frecuente fue la mucosa yugal (92%), seguida de la lengua (38,1%), la encía (30,1%), el reborde alveolar (8,8%), el paladar (5,3%) y la zona retromolar (4,4%). En el 38,1% de los casos las lesiones se localizaban en una región única, mientras que en el restante 61,9% de los pacientes las lesiones aparecían en múltiples localizaciones. (Tabla 5)

En la muestra observada para llevar a cabo el estudio, del total de pacientes con LPO, el 42,5% padecía dolor (Tabla 6) y al 48,6% le recetaron tratamiento con corticoides (45,1% con Acetónido de Triamcinolona y 3,5% con Propionato de Clobetasol). El tratamiento del 50,4% restante se limitaba revisiones, salvo un paciente que estaba tratado con Veá Oris (0,9%).

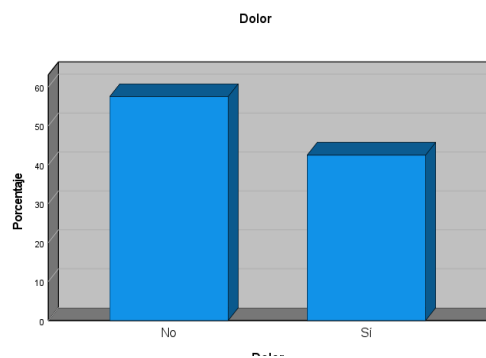


Tabla 6

El HADS lo cumplimentaron un total de 63 pacientes. Con respecto a la ansiedad (Tabla 7), de los 63 pacientes que rellenaron el HADS: 41 no mostraron signos de ansiedad, 15 estaban en el rango de casos dudosos de la enfermedad y 7 padecían sintomatología clara de ansiedad.

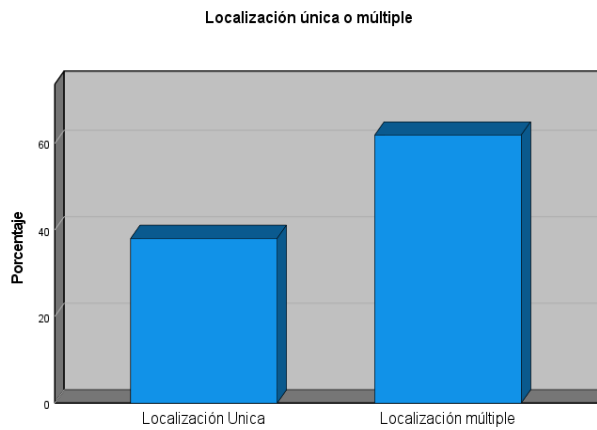


Tabla 5

En cuanto a la depresión (Tabla 8), de los 63 pacientes que cumplimentaron el HADS: 55 no padecían la enfermedad, 5 casos eran dudosos y 3 tenían sintomatología clara de depresión.

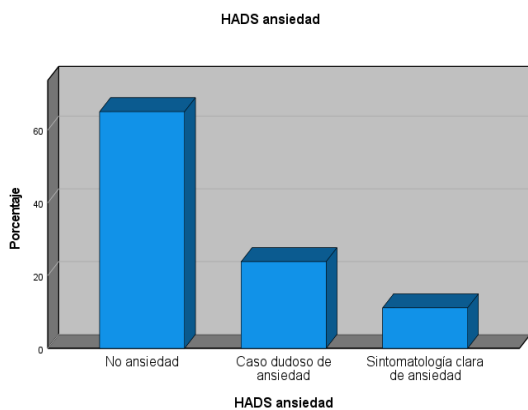


Tabla 7

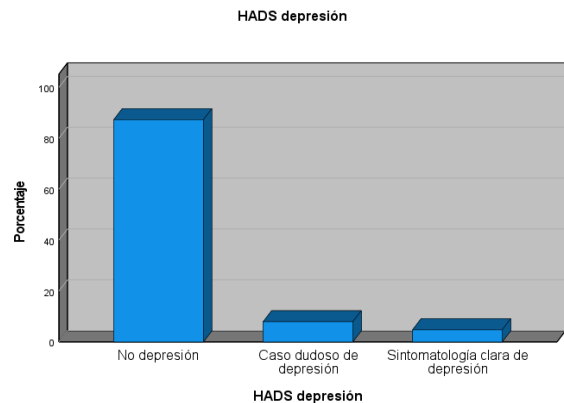


Tabla 8

En cuanto a hábitos perjudiciales como el consumo de tabaco y alcohol, el 13,3% del total de pacientes con LPO eran fumadores, el 23% exfumadores y el 26,5% bebedores. (Tabla 9)

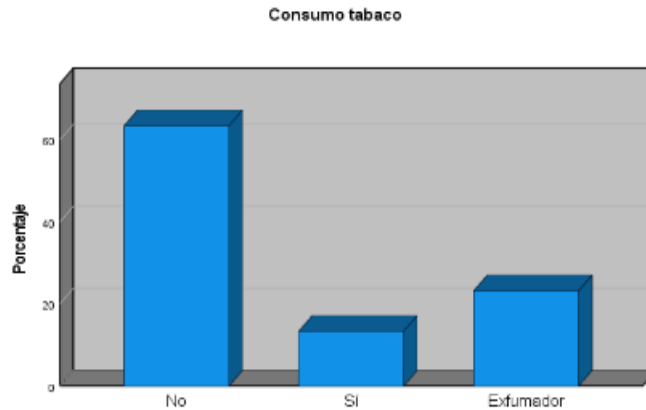


Tabla 9

Por último, con respecto a las enfermedades sistémicas, un 20,4% estaba sano. En orden de prevalencia, las enfermedades más frecuentes de la muestra de pacientes fueron las siguientes: Hipertensión arterial (24,8%), Artrosis (22,1%), Hipercolesterolemia (15,9%), Hipotiroidismo (15,9%), Depresión (8%), Diabetes (8%), Enfermedades de la piel (6,2%), Arritmia (6,2%), Artritis (5,3%), Anemia (5,3%), Fibromialgia (4,4%), Osteoporosis (3,8%), Ansiedad (1,8%), Asma (1,8%), Esclerosis Múltiple (1,8%), Reuma (1,8%), Hepatitis C (1,8%), Migraña (1,8%), Enfermedad de Crohn (0,9%), Insuficiencia Cardíaca (0,9%), Hipertiroidismo (0,9%), Leucopenia (0,9%), Helicobacter Pylori (0,9%), Pancreatitis (0,9%), VIH (0,9%) y Candidiasis Sistémica(0,9%).

Tabla 10. Diferencias clínicas entre LPO blanco (reticular y en placa) y rojo (atrófico-erosivo)

Factores de riesgo	Nº Pacientes	LPO blanco	LPO rojo	p-valor
Edad				0,071
<65 años	75 (66,4%)	45 (60%)	30 (40%)	
≥65 años	38 (33,6%)	16 (42,1 %)	22 (57,9%)	
Sexo				0,409
Hombre	30 (26,8%)	18 (60%)	12 (40%)	
Mujer	82 (73,2%)	42 (51,2%)	40 (48,8%)	
Localización				0,934
Única	43 (38,1%)	23 (53,5%)	20 (46,5%)	
Múltiple	70 (61,9%)	38 (54,3%)	32 (45,7%)	
Dolor				<0,001
No	65 (57,5%)	51 (78,5%)	14 (21,5%)	
Sí	48 (42,5%)	10 (20,8%)	38 (79,2%)	
HADS ansiedad				0,611*
No ansiedad	41 (65,1%)	21 (51,2%)	20 (48,8%)	
Caso dudoso de ansiedad	15 (23,8%)	8 (53,3%)	7 (46,7%)	
Sintomatología clara de ansiedad	7 (11,1%)	5 (71,4%)	2 (28,7%)	
HADS ansiedad (sí/no)				0,550
No ansiedad	41 (65,1%)	21 (51,2%)	20 (48,8%)	
Sí ansiedad	22 (34,9%)	13 (59,1%)	9 (40,9%)	
HADS depresión				0,087*
No depresión	55 (87,3%)	30 (54,5%)	25 (45,4%)	
Caso dudoso de depresión	5 (7,9%)	1 (20%)	4 (80%)	
Sintomatología clara de depresión	3 (8,8%)	3 (100%)	0	
HADS depresión (sí/no)				0,812*
No depresión	55 (87,3%)	30 (54,5%)	25 (45,5%)	
Sí depresión	8 (12,7%)	4 (50%)	4 (50%)	
Consumo de tabaco				0,402
No	71 (63,4%)	41 (57,7%)	30 (42,3%)	
Sí	15 (13,4%)	8 (53,3%)	7 (46,7%)	
Exfumador	26 (23,2%)	11 (42,3%)	15 (57,7%)	
Consumo de alcohol				0,610
No	83 (73,5%)	46 (55,4%)	37 (44,6%)	
Sí	30 (26,5%)	15 (50%)	15 (50%)	
Sano				0,458
No	90 (79,6%)	47 (52,2%)	43 (47,8%)	
Sí	23 (20,4%)	14 (60,9%)	9 (39,1%)	
Hipertensión Arterial (HTA)				0,072
No	85 (75,2%)	50 (58,8%)	35 (41,2%)	
Sí	28 (24,8%)	11 (39,3%)	17 (60,7%)	
Artrosis				0,496
No	88 (77,9%)	49 (55,7%)	39 (44,3%)	
Sí	25 (22,1%)	12 (48%)	13 (52%)	
Hipercolesterolemia				0,884
No	95 (84,1%)	51 (53,7%)	44 (46,3%)	
Sí	18 (15,9%)	10 (55,6%)	8 (44,4%)	
Hipotiroidismo				0,712
No	95 (84,1%)	52 (54,7%)	43 (45,3%)	
Sí	18 (15,9%)	9 (50%)	9 (50%)	

*Empleamos el test exacto de Fisher porque la frecuencia para una variable es de menos de 5.

Tabla 11. Comparación de la edad media de pacientes con LPO blanco (reticular y en placa) y rojo (atrófico-erosivo)

	N	Media	DS	p
Edad	LPO blanco (61)	57,08	10,93	0,013
	LPO rojo (52)	62,10	10,04	

Al comparar el grupo de pacientes con LPO blanco y rojo no se observaron diferencias significativas en cuestión de sexo, número de localizaciones, ansiedad, depresión, hábito tabáquico, consumo de alcohol o enfermedades sistémicas (Tabla 10).

Sin embargo, se observó una diferencia estadística significativa al comparar la edad media y el dolor. Los pacientes con lesiones atrófico-erosivas (LPO rojo) tenían una media de edad más alta ($P<0,01$) y una mayor proporción de estos pacientes padecía dolor en comparación con aquellos con LPO blanco ($P<0,01$) (Tabla 12).

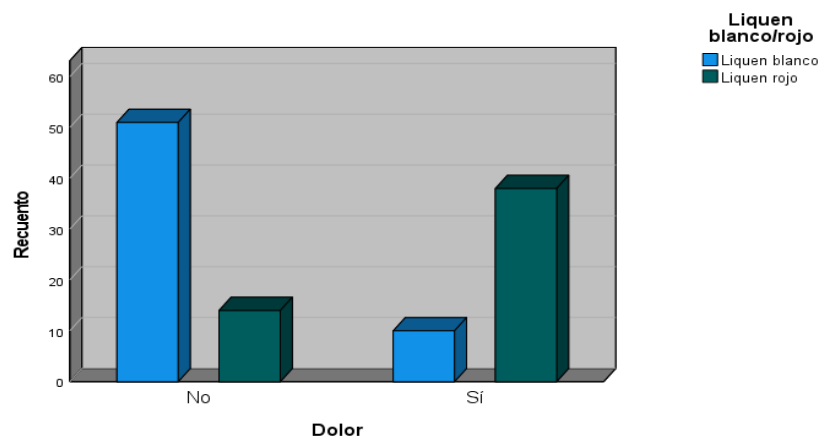


Tabla 12

Tabla 13. Comparación de los niveles de cortisol en función de distintas variables

	N	Media cortisol (µg/dL)	DS	p
Edad	<65 (75)	16,93	5,48	0,845
	≥65 (38)	17,14	4,98	
Sexo	Hombre (30)	15,74	5,80	0,126
	Mujer (82)	17,48	5,09	
Tipo de liquen	LPO blanco (61)	17,315	4,86	0,498
	LPO rojo (52)	16,63	4,79	
Localización	Única (43)	17,36	4,72	0,288
	Múltiple (70)	16,78	5,64	
Dolor	No (65)	17,83	5,18	0,054
	Sí (48)	15,88	5,3	
HADS ansiedad	No ansiedad (41)	17,59	5,52	0,473
	Sí ansiedad (7)	17,74	5,21	
HADS depresión	No depresión (55)	17,49	5,71	0,462
	Sí depresión (3)	20	6,03	
Sin enfermedades sistémicas (sano)	No (90)	17,29	5,36	0,129
	Sí (23)	15,88	5,00	
HTA	No (85)	17,86	5,10	0,522
	Sí (28)	16,44	5,91	
Artrosis	No (88)	16,79	5,70	0,434
	Sí (25)	17,73	3,52	
Hipercolesterolemia	No (95)	16,95	5,34	0,830
	Sí (18)	12,25	3,21	
Hipotiroidismo	No (95)	16,81	4,88	0,396
	Sí (18)	17,98	7,2	

La media del cortisol basal de todos los pacientes con LPO independientemente del tipo clínico fue de $17,00 \pm 10,78$ $\mu\text{g/dL}$ con rango entre 4,6-36,8 $\mu\text{g/dL}$.

Al comparar los niveles de cortisol en los pacientes con LPO rojo ($16,63 \pm 4,79$ $\mu\text{g/dL}$) y LPO blanco ($17,315 \pm 4,86$ $\mu\text{g/dL}$) no se observó una diferencia significativa ($P=0,498$). Tampoco se observaron diferencias significativas al comparar estos niveles con otras variables como la edad, el sexo, la localización en una o varias regiones, el dolor, la ansiedad, la depresión y la presencia de enfermedades sistémicas como la HTA, artrosis, hipercolesterolemia o diabetes.

Limitaciones del estudio

Este estudio presenta las limitaciones inherentes de un estudio retrospectivo como son la pérdida de datos, que puede suponer la introducción de un sesgo de selección, y también como consecuencia de esto el número reducido de pacientes que conforman la muestra.

6. Discusión

En el estudio se incluyó a un total de 113 pacientes. La edad media de la serie fue de $59,39 \pm 10,781$ años, en un rango entre 33-92 años coincidiendo con otras publicaciones en los que la media de edad estaba entre 56 y 63,9 años.(33-38) Otros artículos, sin embargo, han incluido series de pacientes con LPO de edades medias muy diferentes a la nuestra, como por ejemplo el de Nadendla y colaboradores (36,6 años) (39) ó el de Budimir y colaborades (67,12 años) (40). (5,29,41-47)

En cuanto a la distribución por sexo, en la muestra de pacientes con LPO había un predominio de mujeres (72,6%). Este resultado concuerda con gran parte de los artículos publicados en los que la proporción del sexo femenino era superior al 60% (32,33,35,36,38-40,42-44,48-52) y con la revisión sistemática de Changchang Li y colaboradores “Global prevalence and incidence estimates of Oral Lichen Planus”(53). Por el contrario, en la publicación de Muhaseena y colaboradores (41) la prevalencia era mucho menor en mujeres (38,5%) y en la de Seoane y colaboradores (34) y Shah y colaboradores (46) el porcentaje de ambos sexos era muy similar (51,6% y 56,7% de mujeres respectivamente). De hecho, en la revisión sistemática de González

Moles y colaboradores “Worldwide prevalence of oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis”(4) no hallaron una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la prevalencia de LPO entre hombres y mujeres (P=0,08)

Aunque algunos autores describen la variante roja de LPO como la presentación clínica más frecuente (32,33,42,48), nosotros hemos observado un porcentaje ligeramente superior del LPO blanco (54% de los pacientes). Esto coincide con resultados de otros autores que han descrito porcentajes superiores de LPO blanco en comparación con el rojo hasta en un 85,7% (Pires y colaboradores) (5,34-37,40,47,49-52,54). Estas discrepancias se pueden explicar por el uso de distintas clasificaciones del LPO en los artículos o por el hecho de que los pacientes con LPO blanco tienden a acudir menos al especialista porque las lesiones suelen ser asintomáticas.

En nuestros pacientes, la localización más frecuente de las lesiones fue la mucosa yugal (92%), seguida de la lengua (38,1%), la encía (30,1%), el reborde alveolar (8,8%), el paladar (5,3%) y la zona retromolar (4,4%). Este orden de frecuencia coincide con el orden hallado en la literatura, salvo el estudio de Lima y colaboradores en el que observaron una incidencia de lesiones en el labio (29,2%) mayor que en la encía (19,5%). En cuanto a la frecuencia en función de la localización, la mayor parte de los estudios describieron porcentajes del 80-95% a nivel de la mucosa yugal y de 20-50% en la lengua y encía (32,33,35,38,42,54) aunque determinados autores hallaron valores inferiores (5,34,36,43,47,50,51).

En este estudio el 38,1% de las lesiones se localizaban en una única región, mientras que el 61,9% aparecían en múltiples zonas. Shen y colaboradores (49) describieron localizaciones únicas en un mayor número de pacientes (51%) mientras que Girardi y colaboradores (43) observaron localizaciones múltiples en un 87% de los casos.

En la muestra observada para llevar a cabo el estudio el 42,5% de los pacientes padecía dolor. Este valor es similar al descrito por varios autores (36,43,50), aunque difiere de otras publicaciones en las que se han hallado porcentajes de pacientes con dolor muy superiores (71%) (33) e inferiores (18,5% y 26%) (32,35).

De los 63 pacientes que cumplimentaron el HADS, 41 no mostraron signos de ansiedad (65,08%) y 22 estaban en el límite o tenían ansiedad crítica (19,5%). En cuanto a la depresión, 55

no padecían la enfermedad (87,30%) y 8 estaban en el límite o tenían depresión crítica (22,70%). Estos resultados difiere de los obtenidos tanto por Vassandacoumara y colaboradores (44) como por Chaitanaya y colaboradores (29). En ambos casos emplearon el HADS para determinar los niveles de ansiedad y depresión de los pacientes con LPO. Vassandacoumara y colaboradores observaron niveles tanto de ansiedad como de depresión del 87,5% y Chaitanaya y colaboradores de 83,3% y 70% respectivamente. López Jornet y colaboradores (54) también describieron una diferencia significativa ($P=0,001$) al comparar los niveles de ansiedad y depresión de 33 pacientes con LPO y 33 controles.

El consumo de tabaco y alcohol no fueron un hallazgo frecuente en nuestros pacientes. El 13,3% eran fumadores, el 23% exfumadores y el 36% bebedores. Estos resultados se corresponden con los observados en otros estudios. (35,40,49,51)

En la muestra de pacientes con LPO la comorbilidad más frecuente fue la HTA (24,8%), seguida de la artrosis (22,1%), la hipercolesterolemia (15,9%) y el hipotiroidismo (15,9%). Diversos artículos (33,36,38,40,42,49,51) han descrito la HTA como la enfermedad sistémica más frecuente asociada al LPO, con frecuencias que van desde el 10% en el estudio de Shen y colaboradores (49) hasta porcentajes del 47,2% en la publicación de Radochová y colaboradores (38). Esta asociación se podría explicar por la relación entre el consumo de medicamentos antihipertensivos y la aparición de lesiones liquenoides, aunque también podría deberse a una casualidad compatible con la edad media de los pacientes con LPO. (36)

En cuanto al resto de enfermedades, en el estudio de Budimir y colaboradores (40), estos observaron un orden similar al nuestro. Por el contrario, en otros artículos el orden de prevalencia de las enfermedades fue distinto. Por ejemplo, en el de Lauritano y colaboradores (36) la enfermedad más frecuente después de la HTA fue la diabetes mellitus, seguida de la hepatitis, los trastornos de tiroides, la depresión y ansiedad. Estas diferencias se pueden deber, en parte, a una agrupación distinta de las enfermedades dependiendo de los autores.

Diferentes publicaciones (32,33,42) han sugerido que la media de edad en los pacientes con LPO atrófico-erosivo (rojo) es mayor que en los pacientes con LPO reticular y en placa (blanco), y que esta diferencia es estadísticamente significativa ($P<0,05$). De acuerdo con estos

artículos, en este estudio hemos observado que la media de edad de los pacientes con LPO rojo era de 62,10 años y de 57,08 años en aquellos con LPO blanco. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($P=0,013$). Sin embargo, estos resultados difieren de los encontrados por Seoane y colaboradores ($P=0,263$) (34) o Lauritano y colaboradores ($P>0,05$) (36).

Al comparar el grupo de pacientes con LPO blanco y rojo no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuestión de sexo ($P=0,126$). Este resultado concuerda con Seoane y colaboradores ($P=0,739$) pero difiere con las publicaciones de Bermejo y colaboradores ($P<0,001$), Bagán y colaboradores ($P<0,005$) y Gumru y colaboradores ($P=0,045$) (32,33,42)

En un estudio de Gumru y colaboradores (42) que incluyó a 370 pacientes observaron que los pacientes con LPO blanco presentaban una mayor proporción de lesiones en una sola localización en comparación con los pacientes con LPO rojo, que presentaban un mayor porcentaje de lesiones en más de dos zonas con una diferencia significativa ($P=0,001$). En contraposición con este resultado, nosotros no hemos observado una diferencia significativa al comparar estas variables ($P=0,934$).

En este estudio se observó que los pacientes con LPO rojo padecían más dolor en comparación con aquellos con LPO blanco ($P<0,01$). Este hallazgo concuerda con el de Bermejo y colaboradores (33), en el que también observaron esta diferencia significativa ($P=0,001$). López Jornet y colaboradores (54) midieron el dolor mediante la escala VAS donde 0 era dolor nulo y 10 dolor máximo y también observaron una diferencia significativa ($P=0,002$) al comparar la media de dolor de los pacientes con LPO atrófico erosivo ($7,9\pm 1,5$) con la de los que presentaban LPO reticular o en placa ($3,9\pm 3,2$).

Al comparar los niveles de ansiedad y depresión en los pacientes con LPO blanco y rojo no se observaron diferencias significativas ($P=0,550$ y $P=0,812$ respectivamente). Este resultado concuerda con el de López-Jornet y colaboradores (54) ($P=0,716$ para ansiedad y $P=0,631$ para depresión). Sin embargo, Shetty y colaboradores (55) sí que hallaron niveles de ansiedad y depresión más altos en pacientes con LPO rojo que en pacientes con LPO blanco, aunque en el caso de la depresión no fue una diferencia estadísticamente significativa ($P=0,001$ para ansiedad y $P=0,085$ para depresión).

El porcentaje de personas que consumían tabaco fue prácticamente idéntico en los pacientes con LPO blanco que con LPO rojo. Seoane y colaboradores (34) tampoco hallaron una diferencia significativa mientras que Gumru (42) y colaboradores observaron un mayor número de fumadores en el grupo de pacientes con LPO rojo que con LPO blanco con una diferencia estadísticamente significativa.

La media del cortisol basal de los pacientes con LPO de nuestra muestra independientemente del tipo clínico fue de $17,00 \pm 10,78$ $\mu\text{g/dL}$ con rango entre 4,6-36,8 $\mu\text{g/dL}$. Chaitanaya y colaboradores (29) hallaron valores similares (16,71 $\mu\text{g/dL}$) en un estudio que incluyó a 30 pacientes con LPO. En el artículo de Seoane y colaboradores (34) realizado en la misma región que el nuestro observaron valores un poco más elevados ($19,2 \pm 7,1$ $\mu\text{g/dL}$). Otros autores como Girardi (43) o Shetty (55) hallaron niveles un poco más bajos (13,50 $\mu\text{g/dL}$ y $12,16 \pm 3,56$ $\mu\text{g/dL}$ respectivamente). Las cifras de cortisol más altas de la literatura corresponden al estudio de Karthikeyan y colaboradores (56) que incluyó a 30 pacientes con LPO con un cortisol basal medio de 20,87 $\mu\text{g/dL}$. Por el contrario, el valor más bajo lo describieron Miricescu y colaboradores (57) en una muestra de 20 individuos ($9,08 \pm 1,056$ $\mu\text{g/dL}$).

Se han publicado 3 revisiones sistemáticas sobre la relación de los niveles de cortisol y el LPO. En dos de ellas (26,28) los niveles de esta hormona eran medidos en saliva y en uno de ellos en sangre (27). En los tres casos se observó una correlación positiva estadística significativa entre los niveles de cortisol (bien séricos o salivares) de los pacientes con LPO al compararlos con controles que no padecían esta enfermedad. Esto se puede deber a la relación entre el LPO, el estrés y las citoquinas. El LPO es una enfermedad relacionada con una alteración de las citoquinas y trastornos psicológicos como el estrés, la ansiedad y la depresión. A su vez, el estrés es un factor que provoca una elevación de los niveles de cortisol y esta alteración se asocia a un desequilibrio de citoquinas.

Al comparar los niveles de cortisol en los pacientes con LPO rojo ($16,63 \pm 4,79$ $\mu\text{g/dL}$) y LPO blanco ($17,315 \pm 4,86$ $\mu\text{g/dL}$) no se observó una diferencia estadísticamente significativa ($P=0,498$). Por su parte, Seoane y colaboradores (34) hallaron niveles de cortisol más altos en pacientes con la variante roja ($20,4 \pm 6,8$ $\mu\text{g/dL}$) que con la blanca ($18,4 \pm 7,2$ $\mu\text{g/dL}$) pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Shetty y colaboradores (55) también describieron

valores superiores en las variantes atrófico-erosiva ($14,61 \pm 3,09 \mu\text{g/dL}$) en comparación con la reticular y en placa ($9,71 \pm 2,03 \mu\text{g/dL}$) pero en este caso la diferencia sí que fue estadísticamente significativa al igual que en el estudio de Sam Jose y colaboradores (58). Según López Jornet, esta diferencia se podría deber a que en el LPO blanco las lesiones suelen ser asintomáticas por lo que, al no haber dolor, los niveles de cortisol se mantendrían dentro de valores normales.(26,27)

Girardi y colaboradores (43) no observaron una correlación significativa entre los niveles de cortisol séricos y la ansiedad y depresión, medidas mediante el Beck Anxiety Inventory y el Beck Depression Inventory. López Jornet y colaboradores (54) también compararon en los pacientes con LPO los niveles de cortisol (en este caso en saliva) con la ansiedad y la depresión empleando el HADS y tampoco observaron una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,489$ para la ansiedad y $p=0,126$ para la depresión). Nuestros resultados concuerdan con ambas publicaciones, ya que tampoco hallamos una diferencia estadísticamente significativa al comparar los niveles séricos de cortisol con estos trastornos psicológicos ($P=0,473$ y $P=0,462$ respectivamente). Este hallazgo difiere del de Chaitanaya y colaborades (29), que observaron una correlación positiva entre la ansiedad y depresión (empleando el HADS) y los niveles séricos de cortisol ($P=0,0001$ y $P=0,0002$ respectivamente). Tampoco concuerdan con Nadendla y colaboradores (39), quienes observaron una diferencia significativa ($P<0,001$) al comparar los niveles de cortisol de los pacientes con LPO (en este caso medidos en saliva) con la ansiedad (emplearon el Hamilton's anxiety scale).

No observamos una diferencia significativa al comparar la edad de los pacientes con LPO y los niveles de cortisol ($P=0,126$). Este resultado concuerda con el hallado por Nadendla y colaboradores (39) ($P=0,18$).

En una revisión sistemática de López Jornet y colaboradores publicada en 2019 (26), estos sugirieron que los pacientes con LPO reticular, al presentar normalmente lesiones asintomáticas, tenían niveles de cortisol más bajos que los pacientes con LPO erosivo. Sin embargo, los hallazgos de este estudio no apoyan esta conclusión, ya que al comparar el dolor con el nivel de cortisol no encontramos una diferencia estadísticamente significativa ($P=0,054$). Este resultado concuerda con una publicación del mismo López Jornet del 2016 en la que tampoco se halló una correlación positiva estadísticamente significativa entre el valor de cortisol en saliva y el dolor.

Tampoco se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al comparar los niveles de cortisol con otras variables como la edad, la localización única o múltiple de las lesiones y las enfermedades sistémicas más prevalentes. En la literatura no se han encontrado publicaciones al respecto con las que sea posible comparar los resultados.

7. Conclusiones

1. Los resultados de este estudio no han mostrado diferencias significativas en los niveles de cortisol entre las variables clínicas de liquen plano oral. Esto puede deberse al pequeño tamaño de la muestra, por lo que teniendo en cuenta las investigaciones publicadas hasta el momento, se deberían realizar nuevos estudios con mayor número de pacientes para determinar si realmente existe diferencia entre los niveles de cortisol y las variables clínicas de LPO.
2. A pesar de ciertas limitaciones, este estudio contribuye a aportar información sobre los aspectos epidemiológicos y clínicos y las características de los pacientes con LPO del sur de Europa. Sería recomendable que futuras investigaciones abordasen este tema con una muestra de pacientes más elevada. Al comparar el grupo de pacientes con LPO blanco y rojo no se observaron diferencias significativas en cuestión de sexo, número de localizaciones, ansiedad, depresión, hábito tabáquico, consumo de alcohol o enfermedades sistémicas. Solo se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar la media de edad y el dolor. Los pacientes con lesiones atrófico-erosivas (LPO rojo) tenían una media de edad más alta ($P < 0,01$) y una mayor proporción de estos pacientes padecía dolor en comparación con aquellos con LPO blanco ($P < 0,01$). Estos resultados se asemejan bastante a los recogidos en la literatura hasta el momento.
3. Tampoco se ha observado una diferencia significativa al comparar los niveles de cortisol de los pacientes con LPO con la edad, el sexo, el dolor, la localización, la ansiedad o depresión. En la literatura apenas existen estudios que evalúen estas variables, por lo que sería recomendable que futuras investigaciones tuvieran en cuenta este aspecto.

8. Bibliografía

- (1) Jalenques I, Lauron S, Almon S, Pereira B, D'Incan M, Rondepierre F. Prevalence and Odds of Signs of Depression and Anxiety in Patients with Lichen Planus: Systematic Review and Meta-analyses. *Acta dermato-venereologica* 2020;100(18):adv00330.
- (2) Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, Bagan JV, González-Moles MÁ, Kerr AR, et al. 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* 2021;27(8):1862-1880.
- (3) Sugerman P, Sabage N. Oral lichen planus: Causes, diagnosis and management. *Australian dental journal* 2002;47(4):290-297.
- (4) González-Moles MÁ, Warnakulasuriya S, González-Ruiz I, González-Ruiz L, Ayén Á, Lenouvel D, et al. Worldwide prevalence of oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *Oral diseases* 2021;27(4):813-828.
- (5) Nosratzahi T. Oral lichen planus: An overview of potential risk factors, biomarkers and treatments. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP* 2018;19(5):1161-1167.
- (6) De Porras-Carrique T, González-Moles MÁ, Warnakulasuriya S, Ramos-García P. Depression, anxiety, and stress in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Invest* 2022;26(2):1391-1408.
- (7) Otero-Rey EM, Suarez-Alen F, Peñamaria-Mallon M, Lopez-Lopez J, Blanco-Carrion A. Malignant transformation of oral lichen planus by a chronic inflammatory process. Use of topical corticosteroids to prevent this progression? *Acta odontologica Scandinavica* 2014;72(8):570-577.
- (8) Ramos-Garcia P, Roca-Rodriguez MdM, Aguilar-Diosdado M, Gonzalez-Moles MA. Diabetes mellitus and oral cancer/oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *Oral diseases* 2021;27(3):404-421.
- (9) Mallah N, Ignacio Varela-Centelles P, Seoane-Romero J, Takkouche B. Diabetes mellitus and oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *Oral diseases* 2022;28(8):2100-2109.
- (10) Ma J, Zhang J, Zhang Y, Lv T, Liu J. The Magnitude of the Association between Human Papillomavirus and Oral Lichen Planus: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2016;11(8):e0161339.
- (11) Lodi G, Pellicano R, Carrozzo M. Hepatitis C virus infection and lichen planus: a systematic review with meta-analysis. *Oral diseases* 2010;16(7):601-612.

- (12) Cerqueira JDM, Moura JR, Arsati F, Lima-Arsati, Ynara B. de O., Bittencourt RA, Freitas VS. Psychological disorders and oral lichen planus: A systematic review. *Journal of investigative and clinical dentistry* 2018;9(4):e12363-n/a.
- (13) Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Zhao ZZ, Zhou XJ, Khan A, et al. The pathogenesis of oral lichen planus. *International dental journal* 2015;65(1):11-14.
- (14) Manczyk Barbara, Gołda Joanna, Biniak Agnieszka, Reszelewska Katarzyna, Mazur Bernadetta, Zając Karolina, et al. Evaluation of depression, anxiety and stress levels in patients with oral lichen planus. *Journal of oral science* 2019;61(3):391-397.
- (15) Werneck JT, Costa TdO, Stibich CA, Leite CA, Dias EP, Silva Junior A. Oral lichen planus: study of 21 cases. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2015;90(3):321-326.
- (16) Rotaru DI. Diagnostic Criteria of Oral Lichen Planus: a Narrative Review. *Acta clinica Croatica (Tisak)* 2020;59(3):513-522.
- (17) Thongprasom K, Carrozzo M, Furness S, Lodi G. Interventions for treating oral lichen planus. *Cochrane database of systematic reviews* 2011;(7):CD001168.
- (18) Lodi G, Scully C, Carrozzo M, Griffiths M, Sugerman PB, Thongprasom K. Current controversies in oral lichen planus: Report of an international consensus meeting. Part 2. Clinical management and malignant transformation. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2005;100(2):164-178.
- (19) Ali S, Wahbi W. The efficacy of aloe vera in management of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Oral diseases* 2017;23(7):913-918.
- (20) Ramos-García P, González-Moles MÁ, Warnakulasuriya S. Oral cancer development in lichen planus and related conditions—3.0 evidence level: A systematic review of systematic reviews. *Oral diseases* 2021;27(8):1919-1935.
- (21) Adam EK, Quinn ME, Tavernier R, McQuillan MT, Dahlke KA, Gilbert KE. Diurnal Cortisol Slopes and Mental and Physical Health Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2017;83:25-41.
- (22) Dickerson SS, Kemeny ME. Acute Stressors and Cortisol Responses. *Psychological bulletin* 2004;130(3):355-391.
- (23) Fogelman N, Canli T. Early life stress and cortisol: A meta-analysis. *Hormones and behavior* 2018;98:63-76.
- (24) Alfaro Velasquez JM, Campuzano Maya G, Hernández Quiceno S, Salazar LM, Uribe Bojanini E. Cortisol: mediciones de laboratorio y aplicación clínica. *Medicina & Laboratorio* 2016;(3-4):147-164.

- (25) Misiak B, Pruessner M, Samochowiec J, Wiśniewski M, Reginia A, Stańczykiewicz B. A meta-analysis of blood and salivary cortisol levels in first-episode psychosis and high-risk individuals. *Frontiers in neuroendocrinology* 2021;62:100930.
- (26) Lopez-Jornet P, Zavattaro E, Mozaffari HR, Ramezani M, Sadeghi M. Evaluation of the Salivary Level of Cortisol in Patients with Oral Lichen Planus: A Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)* 2019;55(5):213.
- (27) Sushanthi L, Ramani P, Ramasubramanian A, Gheena S, Krishnan R. Serum cortisol levels in lichen planus: A systematic review with meta-analysis. *Indian journal of dermatology* 2021;66(6):654-659.
- (28) Humberto JSM, Pavanin JV, Rocha, Maria José Alves da, Motta ACF. Cytokines, cortisol, and nitric oxide as salivary biomarkers in oral lichen planus: a systematic review. *Brazilian oral research* 2018;32:e82.
- (29) Chaitanya NC, Reshmapriyanka D, Pallavi K, Ameer S, Appala A, Chowdhary A, et al. Serological and psychological assessment of patients with oral lichen planus using serum cortisol levels and hads questionnaire—a case control study. *Journal of Population Therapeutics & Clinical Pharmacology* 2022;27(2):e23-e31.
- (30) Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, De Pablo J, Pintor L, Bulbena A. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *General hospital psychiatry* 2003;25(4):277-283.
- (31) Tejero A., Guimerá, EM, Farré JM, Peri JM. Uso clínico del HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) en población psiquiátrica: Un estudio de su sensibilidad, fiabilidad y validez. *Revista Del Departamento De Psiquiatria De La Facultad De Medicina De Barcelona* 1986;12:233-238.
- (32) Bagán-Sebastián JV, Milián-Masanet MA, Peñarrocha-Diago M, Jiménez Y. A clinical study of 205 patients with oral lichen planus. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1992;50(2):116-118.
- (33) Bermejo-Fenoll A, Sánchez-Siles M, López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Salazar-Sánchez N. A retrospective clinicopathological study of 550 patients with oral lichen planus in south-eastern Spain. *Journal of oral pathology & medicine* 2010;39(6):491-496.
- (34) Seoane J, Romero MA, Varela-Centelles P, Diz-Dios P, Garcia-Pola MJ. Oral lichen planus: a clinical and morphometric study of oral lesions in relation to clinical presentation. *Brazilian Dental Journal* 2004;15(1):9-12.
- (35) Torrente-Castells E, Figueiredo R, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Clinical features of oral lichen planus. A retrospective study of 65 cases. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal* 2010;15(5):e685-e690.

- (36) Lauritano D, Arrica M, Lucchese A, Valente M, Pannone G, Lajolo C, et al. Oral lichen planus clinical characteristics in Italian patients: a retrospective analysis. *Head & Face Medicine* 2016;12(18):18.
- (37) Pippi R, Romeo U, Santoro M, Del Vecchio A, Scully C, Petti S. Psychological disorders and oral lichen planus: matched case-control study and literature review. *Oral diseases* 2016;22(3):226-234.
- (38) Radochová V, Koberová Ivančáková R, Heneberk O, Slezák R. The Characteristics of Patients with Oral Lichen Planus and Malignant Transformation—A Retrospective Study of 271 Patients. *International journal of environmental research and public health* 2021;18(12):6525.
- (39) Nadendla LK, Meduri V, Paramkusam G, Pachava KR. Association of Salivary Cortisol and Anxiety Levels in Lichen Planus Patients. *Journal of clinical and diagnostic research* 2014;8(12):ZC01-ZC03.
- (40) Budimir V, Richter I, Andabak-Rogulj A, Vučićević-Boras V, Budimir J, Brailo V. Oral lichen planus - retrospective study of 563 Croatian patients. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal* 2014;19(3):e255-e260.
- (41) Muhaseena, Prabhu V, Jose M, Moothedath M. Estimation of Serum Cortisol Levels in Oral Lichen Planus Patients and its Relation to Stress. *Int J Contemp Med Res* 2015;2(4):856-60.
- (42) Gumru B. A retrospective study of 370 patients with oral lichen planus in Turkey. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal* 2013;18(3):e427-e432.
- (43) Girardi C, Luz C, Cherubini K, Figueiredo, Maria Antonia Zancanaro de, Nunes MLT, Salum FG. Salivary cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) levels, psychological factors in patients with oral lichen planus. *Archives of oral biology* 2011;56(9):864-868.
- (44) Vassandacoumara V, Daniel JM. Correlation between salivary cortisol levels and Hospital Anxiety and Depression scores in oral lichen planus and recurrent aphthous stomatitis. *Stomatological Disease and Science* 2017;1:103-08.
- (45) Alhakam Ibrahim, Hajer Ibrahim, Shakir J. Al-Saedy. Cortisol And Psychological Factors in Etiology of Lichen Planus. *Indian journal of forensic medicine toxicology* 2020;14(2):1153–1159.
- (46) Shah B, Ashok L, Sujatha G. valuation of salivary cortisol and psychological factors in patients with oral lichen planus. *Indian journal of dental research* 2009;20(3):288-292.
- (47) Pires, Alessandra Laís Pinho Valente, Simoura, Juliana Araújo da Silva, Cerqueira JDM, Lima-Arsati, Ynara Bosco de Oliveira, Arsati F, dos Santos JN, et al. Relationship of psychological factors with salivary flow rate and cortisol levels in individuals with oral lichen planus: A case-control study. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology* 2020;130(6):675-680.

- (48) Boñar-Alvarez P, Pérez Sayáns M, Garcia-Garcia A, Chamorro-Petronacci C, Gándara-Vila P, Luces-González R, et al. Correlation between clinical and pathological features of oral lichen planus: A retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(8):e14614.
- (49) Shen Z, Liu W, Zhu L, Feng J, Tang G, Zhou Z. A retrospective clinicopathological study on oral lichen planus and malignant transformation: Analysis of 518 cases. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal* 2012;17(6):e943-e947.
- (50) de Lima S, de Arruda J, Abreu L, Mesquita R, Ribeiro-Rotta R, Mendonça E, et al. Clinicopathologic data of individuals with oral lichen planus: A Brazilian case series. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry* 2019;11(12):e1109-e1119.
- (51) Carbone M, Arduino P, Carrozzo M, Gandolfo S, Argiolas M, Bertolusso G, et al. Course of oral lichen planus: a retrospective study of 808 northern Italian patients. *Oral diseases* 2009;15(3):235-243.
- (52) Kaur B, Sunil M, Trivedi A, Singla N, Garg S, Goyal N. Salivary Cortisol as a Diagnostic Marker in Oral Lichen Planus. *Journal of international oral health* 2015;7(10):43.
- (53) Li C, Tang X, Zheng X, Ge S, Wen H, Lin X, et al. Global Prevalence and Incidence Estimates of Oral Lichen Planus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Archives of dermatology (1960)* 2020;156(2):172-181.
- (54) Lopez-Jornet P, Cayuela CA, Tvarijonaviciute A, Parra-Perez F, Escribano D, Ceron J. Oral lichen planus: salival biomarkers cortisol, immunoglobulin A, adiponectin. *Journal of oral pathology & medicine* 2016;45(3):211-217.
- (55) Shetty S, Thomas P, Chatra L, Shenai P, Rao P, Babu S. An Association Between Serum Cortisol Levels In Erosive And Nonerosive Oral Lichen Planus Patients. *WebmedCentral DENTISTRY* 2010;1(9).
- (56) Karthikeyan P, Aswath N. Stress as an etiologic co-factor in recurrent aphthous ulcers and oral lichen planus. *Journal of Oral Science* 2016;58(2):237-240.
- (57) Miricescu D, Totan A, Calenic B, Mocanu B, Greabu M. Salivary and serum cortisol in patients with periodontal disease and oral lichen planus. *Stomatology edu journal* 2015;2(1):44-49.
- (58) Jose S, Mukundan J, Johny J, Tom A, Mohan S, Sreenivasan A. Estimation of Serum Cortisol Levels in Oral Lichen Planus Patients with Electrochemiluminescence. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences* 2019;11(6):265-268.

Anexos

Anexo 1. Dictamen favorable del comité de ética



Código de registro 2023/137

DICTAMEN DEL Comité de ética de la investigación de Santiago-Lugo (CEI-SL)

Ana Estany Gestal, Secretaria del Comité de ética de la investigación de Santiago-Lugo

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó la propuesta del estudio

Título: Estudio de los niveles de cortisol y variables clínicas de interés en pacientes con liquen plano oral desde una perspectiva de género y edad avanzada.
Estudio de casos y controles

Código de Registro: 2023/137

Promotor: Pilar Gándara Vila

Versión y fecha: 1ª versión (02/03/2023)

Que este Comité vista la solicitud, ha realizado la evaluación del estudio de investigación y ha valorado las respuestas del promotor a las aclaraciones solicitadas (si las hubiera), de acuerdo con lo previsto en el Decreto 63/2013 por el que se regulan los Comités de ética de la investigación en Galicia y considera que:

- 1 El procedimiento para obtener el consentimiento informado, si lo hubiera, (incluyendo las hojas de información y consentimientos informados mencionados en el encabezamiento), y el plan de reclutamiento de sujetos previsto son adecuados y cumplen con los requisitos para la obtención del consentimiento informado previstos en la legislación vigente.
- 2 El procedimiento previsto para el manejo de datos personales es adecuado.
- 3 El uso futuro de las muestras biológicas obtenidas durante el estudio, si las hubiera, se adecua a lo previsto en el Real Decreto 1716/2011.

Que este Comité decidió emitir **DICTAMEN FAVORABLE** en la reunión celebrada el día 22/03/2023. Que en dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación para que la decisión del citado CEI sea válida.

Que el Comité tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del mismo es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el ensayo o declare algún conflicto de interés, se ausentará durante la evaluación.

NOTA: Se le recuerda que en el caso de que en este estudio se recluten pacientes, el equipo investigador debe tener disponible el Documento de Consentimiento Informado (Hojas de Información y Hojas de Firma) tanto en *galego* como en castellano en el momento de comenzar el reclutamiento.





ANEXO I: Composición del Comité de Ética de la investigación Santiago-Lugo (CEI S-L)

Presidenta	Pilar Rodríguez Ledo. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Vicepresidenta	M^a Mercedes Rodicio García. Médico especialista en Pediatría.
Secretaria	Ana Estany Gestal. Licenciada en Farmacia.
Vicesecretaria	Catalina Caamaño Isorna. Farmacéutica de Atención Primaria.
Vocales	M^a Cristina Arijón Barazal. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
	Raúl Franco Gutiérrez. Médico especialista en Cardiología.
	Jesús Fernández Álvarez. Miembro lego.
	Ricardo García Martínez. Licenciado en Derecho.
	Ana M^a Hermida Cao. Farmacéutica especialista en Farmacia Hospitalaria Eva
	Marcos Doldán. Analista-programadora.
	Jesús Prego Domínguez. Enfermero.
	Carlos Rodríguez Moreno. Médico especialista en Farmacología Clínica. Juan
	Manuel Vázquez Lago. Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.

