



Universidad de Oviedo

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

**Estudio de la expresión de las enfermedades
sistémicas sobre la lengua: análisis de los factores
demográficos y patogénicos**

Laura González Álvarez



Universidad de Oviedo

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

**Estudio de la expresión de las enfermedades
sistémicas sobre la lengua: análisis de los factores
demográficos y patogénicos**

Laura González Álvarez



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: Estudio de la expresión de las enfermedades sistémicas sobre la lengua: análisis de los factores demográficos y patogénicos	Inglés: Study of the expression of systemic diseases on the tongue: analysis of demographic and pathogenic factors.
2.- Autor	
Nombre: Laura González Álvarez	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: Ciencias de la Salud	
Órgano responsable: Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.	

RESUMEN (en español)

Introducción: Los estudios referidos a la influencia de las enfermedades sistémicas sobre la patología lingual son escasos y en ocasiones contradictorios. Por tanto, el propósito de esta investigación fue analizar la expresión de las enfermedades sistémicas sobre la patología lingual.

Material y Método: Se realizó un estudio de casos-controles comparando pacientes con y sin patología lingual. Se evaluaron siete lesiones: lengua fisurada, lengua geográfica, varices sublinguales, lengua dentada, lengua saburral, lengua vellosa y glositis romboidal media (GRM). Se registraron las características demográficas, hábitos tóxicos, uso de prótesis, la presencia de enfermedades, alergias y medicaciones. Se construyeron modelos de regresión logística y se realizó un *propensity score-matching analysis* (PSM).

Resultados: El padecimiento de alergias, enfermedades y el consumo de medicación incrementan la probabilidad de ocurrencia de lesiones linguales. La edad se asocia con la lengua vellosa. Fumar se asocia con la lengua saburral, la lengua vellosa y la GRM. Las alergias aumentan la probabilidad de presentar varices. El padecimiento de enfermedades incrementa el riesgo de lengua saburral y de lengua dentada. La hipertensión se asocia a la GRM. Los individuos medicados muestran un riesgo aumentado de lengua fisurada y varices. Los agentes que actúan sobre el tracto alimentario y el metabolismo (ATC A) incrementan la probabilidad de lengua fisurada.

Conclusiones: La influencia del tabaco debería impulsar el abandono de esta práctica. Se requieren nuevos estudios que corroboren la asociación entre GRM e hipertensión; entre varices sublinguales y alergias; y entre lengua fisurada y fármacos del grupo ATC A; así como investigaciones con un mayor tamaño muestral para analizar los subgrupos de enfermedades y fármacos.



RESUMEN (en Inglés)

Introduction: The studies related to the influence of systemic diseases on tongue lesions are particularly scarce and sometimes contradictory. The purpose of this research was to analyse the expression of systemic diseases on tongue pathology.

Material and Method: A case-control study was designed, comparing patients with tongue lesions vs patients without tongue lesions. Seven lesions were evaluated: fissured tongue, geographic tongue, sublingual varices, crenated tongue, coated tongue, hairy tongue, and median rhomboid glossitis (MRG). Demographic characteristics, harmful habits, use of dentures, the presence of diseases and allergies and medication intake were recorded. Logistic regression models were built, and a propensity score-matching analysis (PSM) was performed.

Results: Patients with tongue lesions were more likely to suffer from systemic diseases or allergies, and more likely to take medication. Elderly individuals were more prone to hairy tongue. Smoking was associated with coated tongue, hairy tongue, and MRG. Allergic individuals were more likely to exhibit varices. Diseases increased the chances of having coated tongue or crenated tongue. Hypertension was associated with MRG. Individuals on medication showed a higher risk of fissured tongue and varices. Agents acting on the alimentary tract and metabolism (ATC A) increased the probability of fissured tongue.

Conclusions: The influence of harmful habits showed that tobacco cessation should be recommended. New studies are required to corroborate the association between MRG and hypertension; between sublingual varices and allergies; and between fissured tongue and drugs of group ATC A. Investigations with a larger sample size are also necessary to analyse the diseases and medications by subgroups.

**SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO
EN CIENCIAS DE LA SALUD**

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer el apoyo recibido de mis directores de Tesis. Especialmente a la Dra. María José García-Pola Vallejo, por animarme a realizar esta Tesis, por el tiempo dedicado a ayudarme, por lo mucho que me ha enseñado durante estos años y por hacer posible que esta Tesis llegase a buen término, aun en las circunstancias especiales en las que se ha tenido que desarrollar.

A mis padres y a mi hermano, por su confianza en mí y porque siempre están ahí para apoyarme.

A mis amigos y compañeros de trabajo, por su comprensión, por los ánimos recibidos durante este tiempo y por ayudarme en todo lo posible.

A la Unidad de Consultoría Estadística de los Servicios Científico-Técnicos de la Universidad de Oviedo, por la realización de los análisis estadísticos y su disposición a aclarar cualquier duda.

ÍNDICE

ÍNDICE

1. Introducción.....	1
1.1. Estructura lingual.....	3
1.2. Prevalencia de las lesiones linguales.....	8
1.3. Lengua geográfica.....	13
1.4. Lengua fisurada.....	17
1.5. Varices sublinguales.....	23
1.6. Lengua dentada.....	26
1.7. Lengua saburral.....	29
1.8. Lengua vellosa.....	31
1.9. Glositis romboidal media.....	34
2. Justificación.....	37
3. Hipótesis y objetivos.....	43
3.1. Hipótesis.....	45
3.2. Objetivos.....	45
4. Metodología.....	47
4.1. Diseño del estudio.....	49
4.2. Selección de los participantes.....	49
4.3. Variables examinadas.....	49
4.4. Examen oral.....	50
4.5. Análisis estadístico.....	50
5. Resultados.....	53
5.1. Participantes y datos descriptivos.....	55
5.2. Análisis estadístico.....	58
6. Discusión.....	69
7. Conclusiones.....	75
8. Referencias.....	79
9. Anexo: lista de verificación STROBE.....	99

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ESTRUCTURA LINGUAL

1.1.1. Anatomía e histología

La lengua es un órgano complejo, de estructura principalmente muscular, que se encuentra recubierto por mucosa. Está constituida por una porción oral o cuerpo lingual que abarca los dos tercios anteriores de la lengua y por una porción faríngea o tercio posterior, también denominado raíz o base lingual. El límite entre ambas porciones es el surco terminal, con una forma de "V" invertida. En la zona media de este surco se encuentra el *foramen cecum*, lugar de origen del esbozo tiroideo antes de migrar hacia su posición final. A lo largo del dorso puede observarse otro surco, denominado longitudinal, que recorre el cuerpo lingual anteroposteriormente. La longitud total de la lengua es de $9,27 \pm 1,276$ cm, con una anchura de $5,60 \pm 0,394$ cm y una altura de $3,06 \pm 0,448$ cm, estas dos últimas medidas tomadas en referencia al surco terminal (1).

Histológicamente, el dorso está tapizado por un epitelio poliestratificado plano con un grosor medio de $789,4 \pm 32,3$ μm , en las zonas con crestas epiteliales más largas, y de $258,0 \pm 12,1$ μm entre las crestas; mientras que el grosor medio del tejido conjuntivo subyacente es de $484,0 \pm 17,0$ μm (2). La existencia de papilas confiere al dorso lingual una estructura diferente al resto de la mucosa oral, recibiendo el nombre de mucosa especializada. Existen cuatro tipos de papilas: filiformes, fungiformes, caliciformes (o circunvaladas) y foliadas.

Las papilas filiformes, las más numerosas, cubren el dorso de la lengua desde el surco terminal al ápex. Poseen un cuerpo cónico, con un diámetro de 420 ± 105 μm , del que parten de 6 a 12 proyecciones en forma de filamentos puntiagudos. Estas proyecciones presentan una anchura de 34 ± 16 μm y una longitud de 250 ± 62 μm (3). Tanto el epitelio de la parte anterior como el de la parte posterior de cada papila filiforme presentan queratinización, no así el epitelio interpapilar (4).

Las papilas fungiformes no son tan numerosas y se distribuyen mayoritariamente en el área del ápex, disminuyendo progresivamente hacia la zona posterior (5). En la zona del ápex la densidad media aproximada es de 100 papilas por cm^2 (6). Cada una de ellas tiene un diámetro de 800 ± 182 μm , y en sus márgenes pueden presentar proyecciones similares a las observadas en las papilas filiformes. Su epitelio presenta queratinización en la parte más prominente (3).

Las papilas caliciformes se disponen a lo largo del surco terminal, inmediatamente anterior a él, y cada una está rodeada por un surco profundo. Su diámetro medio es de $1,41 \pm 0,49$ mm y su número es variable, pudiendo encontrarse hasta 15, aunque la media por individuo se ha

estimado en $7,38 \pm 2,46$ (7). Las glándulas salivales de von Ebner (o glándulas linguales posteriores profundas), de naturaleza serosa, desembocan en los surcos que rodean estas papilas (8,9).

Por último, las papilas foliadas, localizadas en las zonas posterolaterales de la lengua, consisten en una serie de crestas separadas por hendiduras con una disposición irregular (10). Su morfología es muy variable entre individuos, pues los pliegues que las conforman pueden ser estrechos, anchos o pueden estar atravesados por depresiones transversales. La variabilidad es tal que, dentro de un mismo individuo, es posible que se encuentren mucho más desarrolladas en uno de los laterales linguales que en el contralateral (11). Al igual que ocurre en el caso de las papilas caliciformes, las glándulas salivales de von Ebner drenan en la base de los pliegues entre las papilas foliadas (8,9).

Todas las papilas, a excepción de las filiformes, presentan botones (o corpúsculos) gustativos, por lo que reciben el nombre de papilas gustativas, aunque el número de botones varía según el tipo de papila, su localización y entre individuos. Los botones gustativos son estructuras epiteliales especializadas que responden a varios estímulos gustativos y poseen cuatro tipos de células: tipo I, tipo II, tipo III y tipo IV. Cada una tiene una función diferente, aunque no del todo conocidas. Las células de tipo I tienen una función de soporte; las células tipo II son células receptoras; las células tipo III tienen una función sináptica, ya que son las encargadas de transmitir la información a los nervios aferentes; y, por último, las células tipo IV tienen una función precursora, aunque también realizan sinapsis con células adyacentes y fibras nerviosas (12). Las papilas fungiformes pueden contener desde 1 a más de 20 botones gustativos (13,14), aunque cabe destacar que no todas las papilas fungiformes los presentan (13-16). Se ha determinado que el número medio de botones por papila es mayor en el ápex ($3,8 \pm 2,2$), que en la zona mediolateral de la lengua ($2,6 \pm 1,5$) (5). En el caso de las papilas foliadas, estas pueden presentar de 13 a 441 botones gustativos, con una media de 117 por papila (17), mientras que el mayor número de botones gustativos se encuentra en las papilas caliciformes, pudiendo hallarse en cada una desde 1 botón hasta cerca de 900, con una media de 111 a 270 (18).

La cara ventral de la lengua está formada por una mucosa fina y no queratinizada. En su zona media se distingue una estructura denominada frenillo lingual que se extiende hasta la mucosa gingival que recubre la cara interna de la mandíbula. A cada lado de la base del frenillo se encuentra la carúncula, desembocadura de las glándulas submandibulares. En una posición más cercana al ápex, se encuentran las glándulas salivales de Blandin-Nuhn (o glándulas

salivales linguales anteriores), de naturaleza mixta, mucosa y serosa (9,19). Cada una tiene una dimensión de 8 mm y una profundidad de 12 a 25 mm (20) y drenan en la proximidad del frenillo lingual a través de 5 a 8 pequeños conductos (9). Lateralmente se observa un pliegue de la mucosa, denominado *plica fimbriata*, que discurre longitudinalmente por la cara ventral.

El tercio posterior de la lengua, la raíz o base lingual, está formada por múltiples agregados linfoides que le otorgan un aspecto rugoso y constituyen las amígdalas linguales. Estas forman parte del anillo de Waldeyer junto con las amígdalas palatinas, tubáricas y adenoides. En el tercio posterior también se encuentran las glándulas salivales de Weber (o glándulas linguales posteriores superficiales), de naturaleza principalmente mucosa, aunque también contienen algunas células seromucosas. Las más posteriores drenan en las criptas o entre los folículos tonsilares y otras, más anteriores, se encuentran en los laterales de la lengua junto a las papilas foliadas, zona en la que entran en relación con las glándulas de von Ebner (9). Finalmente, en la zona más posterior, la lengua se encuentra unida a la epiglotis por los pliegues glosopiglóticos medial y laterales, dejando entre ellos una zona deprimida conocida como vallécula.

En su profundidad, la lengua se encuentra dividida en dos mitades por la existencia de un septo sagital fibroso que sirve de anclaje muscular, aunque también se ha descrito la existencia de un septo paramedial y un septo lateral (21-23). Clásicamente, los músculos linguales se dividen en dos grupos: músculos intrínsecos, aquellos que tienen tanto su origen como su inserción en la lengua, en el que se incluyen los músculos longitudinal superior, transversal, vertical y longitudinal inferior; y músculos extrínsecos, aquellos que se originan en estructuras externas para finalizar insertándose en el espesor lingual. A este último grupo pertenecen el músculo hiogloso, el geniogloso, el estilogloso y el palatogloso. Algunos autores también incluyen al músculo condrogloso (24), mientras otros lo consideran parte del hiogloso.

El músculo longitudinal superior se localiza bajo la mucosa del dorso, desde la base lingual hasta el ápex y algunas de sus fibras se insertan en la lámina propia del dorso de la base lingual y en el septo sagital. En su parte más posterior se extiende hasta la vallécula epiglótica (25). Inferiormente se encuentra el músculo transversal que parte del septo sagital y se extiende lateralmente. Las fibras más largas llegan a insertarse en la lámina propia de la mucosa de los bordes laterales linguales (21). El músculo transversal se encuentra íntimamente relacionado con el músculo vertical, con el que se interdigita formando gran parte del espesor lingual. Este último músculo, como su nombre indica, presenta una disposición vertical de sus fibras (21), algunas de las cuales atraviesan el músculo longitudinal superior para insertarse en el dorso (22).

Por su parte, el músculo longitudinal inferior se origina en la base de la lengua y se extiende hasta el ápex, entrecruzándose con el músculo opuesto en la línea media (26).

Respecto a los músculos extrínsecos, el músculo hiogloso se divide en una parte anterior, que se origina en la superficie externa del cuerpo del hioides; y una parte posterior, que tiene su origen en el asta mayor. Se inserta en el lateral de la mitad posterior de la lengua, siendo la inserción de la parte posterior, posteroinferior a la inserción de la parte anterior (26). Como se ha mencionado anteriormente, existe controversia sobre la consideración del condrogloso como una tercera parte del músculo hiogloso o como un músculo independiente. Este se origina en la zona inferior de la parte interna del asta menor del hioides y la zona adyacente del cuerpo, atraviesa el músculo longitudinal inferior y asciende dentro del geniogloso separándose en fascículos. Algunas fibras llegan a la submucosa de la base lingual atravesando el músculo longitudinal superior y ninguna de sus fibras sobrepasa el surco terminal (24). Otro músculo extrínseco, el músculo geniogloso, se origina en las apófisis geni superiores. Sus fibras se irradian en dirección posterosuperior y se insertan en la lengua. Las fibras más anteriores se unen con las de los músculos longitudinal inferior, hiogloso y estilogloso. Las fibras intermedias llegan a insertarse en la lámina propia de la mucosa del dorso lingual entrecruzándose con los músculos transversos y longitudinal superior (21). En la zona posterior las fibras más inferiores llegan a insertarse en el hioides y en la epiglotis (21,25,26). El músculo estilogloso se origina en la superficie anterolateral de la apófisis estiloides del hueso temporal, y en el ligamento estilomandibular; y desciende anteriormente hacia el lateral lingual, llegando algunas fibras hasta la punta de la lengua (21,26). Por último, el músculo palatogloso tiene su origen en la superficie inferior de la aponeurosis palatina y finaliza insertándose en los laterales de la base lingual (26).

Se considera que los músculos extrínsecos serían los responsables de la movilización de la lengua, mientras que los músculos intrínsecos tendrían la función de cambiar su forma, lo que indirectamente también influye en el movimiento lingual.

1.1.2. Embriología

La lengua comienza su formación en la cuarta semana de desarrollo intrauterino y en su configuración van a contribuir estructuras de los arcos branquiales primero, segundo, tercero y cuarto (27). Del primer arco derivan el tubérculo impar y dos procesos laterales linguales. Estos últimos crecen hasta englobar al tubérculo impar y se fusionan, lo que da lugar al cuerpo lingual. Por su parte, la raíz surge por el crecimiento de la eminencia hipobranquial, estructura

que deriva del tercer y cuarto arcos. Al desarrollarse, engloba otra prominencia denominada cópula, perteneciente al segundo arco branquial (28).

1.1.3. Irrigación

La principal fuente de irrigación es la arteria lingual, que parte como rama de la arteria carótida externa. A partir de ella surge la arteria lingual dorsal dividiéndose en varias ramas que irrigan la base de la lengua y la zona posterior del dorso. Otra rama es la arteria sublingual que se anastomosa con una rama de la arteria facial, la arteria submental. Esta última puede remplazar a la arteria sublingual en ocasiones. La arteria lingual continúa como arteria profunda lingual, en la parte interna de la lengua cercana a la mucosa de la cara ventral. La base de la lengua también recibe irrigación de la rama tonsilar de la arteria facial y de la arteria faríngea ascendente (29,30). Se han descrito algunas variaciones anatómicas. Lo más habitual es que la arteria lingual discorra de forma medial al músculo hiogloso, pero puede discurrir lateral a él, pasar de lateral a medial o, incluso, atravesar el músculo milohioideo. Además, la arteria lingual puede surgir de la arteria facial o de la arteria submental, aunque en estos casos suele existir una arteria lingual remanente que emerge de manera independiente por debajo de la arteria facial. Finalmente, es posible la existencia de troncos tirolinguales, linguofaciales y tirolinguofaciales. Es decir, la arteria lingual puede surgir de un tronco común con la arteria tiroidea superior, con la arteria facial o con ambas, en lugar de surgir de forma independiente (30).

El retorno venoso se produce a través de la arteria dorsal lingual y de la vena profunda lingual. La arteria dorsal lingual recibe la sangre procedente del dorso y los bordes laterales y se une a las venas linguales que acompañan a la arteria lingual finalizando en la vena yugular interna. La vena profunda lingual comienza su recorrido en la zona del ápex y transcurre cercana a la mucosa de la cara ventral. Posteriormente, se une a la vena sublingual formando la vena satélite del nervio hipogloso que finaliza en la vena facial o en la yugular interna (29).

1.1.4. Inervación

El nervio lingual, rama del nervio trigémino (par craneal V), se encarga de transmitir la sensibilidad general de los dos tercios anteriores. Penetra en la mucosa ventral, anterior a las papilas caliciformes y se bifurca en una rama medial y otra lateral. La medial es corta y emite de dos a cuatro pequeñas ramas, mientras que la lateral emite de tres a cuatro ramas largas que llegan hasta la zona del ápex, donde se produce un entrecruzamiento de las fibras del

nervio lingual del lado derecho e izquierdo, por lo que la inervación en esta área es bilateral (31).

El sentido del gusto en los dos tercios anteriores de la lengua proviene de las papilas fungiformes y es transmitido por la cuerda del tímpano (*chorda tympani*), rama del nervio facial (par craneal VII), cuyas fibras viajan con el nervio lingual (32).

El nervio glossofaríngeo (par craneal IX) es el encargado de la sensibilidad general del tercio posterior de la lengua, así como del sentido del gusto de esa zona, excepto una pequeña parte, próxima a la epiglotis, que es inervada por el nervio vago (par craneal X). El nervio glossofaríngeo penetra en la zona más posterolateral de la lengua y puede extenderse anteriormente hasta sobrepasar el surco terminal, llegando a anastomosarse con el nervio lingual. Se divide en una rama medial y otra lateral. La rama medial inerva la mayoría de las papilas caliciformes, aunque algunas se encuentran co-inervadas por el nervio lingual. La rama lateral avanza en dirección anterolateral e inerva las papilas foliadas, llegando algunas fibras a alcanzar el tercio medio de la lengua (33).

Por último, la inervación motora proviene del nervio hipogloso (par craneal XII), a excepción del músculo palatogloso, cuya inervación procede del nervio craneal accesorio (par craneal XI) a través del plexo faríngeo. El nervio hipogloso penetra por la zona ventrolateral de la parte posterior de la lengua y se bifurca en dos ramas, una medial y otra lateral. La rama lateral provee inervación a los músculos hiogloso, condrogloso, estilogloso, longitudinal superior y una parte del músculo longitudinal inferior, mientras que la rama medial inerva los músculos geniogloso, transverso, vertical y la parte restante del músculo longitudinal inferior (24,34).

1.2. PREVALENCIA DE LAS LESIONES LINGUALES

Las lesiones linguales representan una parte relevante de las lesiones de la mucosa oral. En estudios realizados en adultos y población de todas las edades, su prevalencia oscila entre el 2,39% registrado en Estados Unidos al 52,2% descrito en una muestra de pacientes turcos (35,36). Esta disparidad se refleja incluso en estudios realizados dentro de un mismo país. Así, en Irán se han aportado datos entre el 10 y el 35% (37,38); mientras que en Turquía oscila del 4,6 y el 52,2% (36,39). La patología lingual también parece ser frecuente entre la población infantil y joven. Así, se han aportado cifras de prevalencia importantes en países como Italia, con un 18,5% (40); en Finlandia, donde se reportó un 21,5% al evaluar niños y jóvenes (41); así como en Hungría, donde se ha registrado el dato más alto, con un 35,11% (42). Las lesiones

que han sido evaluadas de manera más habitual son la lengua fisurada, la lengua geográfica, las varices sublinguales, la lengua dentada, la lengua saburral, la lengua vellosa y la glositis romboidal media (GRM).

La tabla 1 recoge los datos de estudios sobre la prevalencia de estas lesiones en adultos y población de todas las edades (35-39,43-87).

Autor y año	País	N	Edad	LG	LF	VS	LD	LS	LV	GRM
Aboyans y Ghaemmaghami, 1973 (43)	Irán	4009	0-79	-	2,56	-	-	-	-	-
Al-Maweri <i>et al.</i> , 2014 (44)	Yemen	409	15-86	1,5	37,2	-	-	-	15,9	0,5
Al-Mobeeriek y AlDosari, 2009 (45)	Arabia Saudí	2552	15-73	0,51	1,41	0,39	0,31	-	0,55	-
Al-Shayyab y Baqain, 2015 (46)	Jordania	391	13-74	-	-	22,5	-	-	-	-
Avcu y Kanli, 2003 (36)	Turquía	5150	13-83	1,20	19,96	-	1,22	23,24	11,28	0,25
Áxell, 1976 (47)	Suecia	20333	>15	8,45	6,48	-	-	1,88	0,58	1,4
Áxell <i>et al.</i> , 1990 (48)	Tailandia	234	-	5,1	3,4	-	-	-	-	1,3
	Malasia	233	-	6,4	5,2	-	-	-	0,9	1,3
Bánóczy <i>et al.</i> , 1993 (49)	Hungría	7820	-	3,00	8,80	-	-	-	-	0,35
Bhattacharya <i>et al.</i> , 2016 (50)	India	1360	10-70	0,59	3,31	0,07	-	5	0,15	0,15
Bouquot y Gundlach, 1986 (35)	Estados Unidos	23616	>35	0,31	0,32	0,34	-	-	0,06	0,06
Cebeci <i>et al.</i> , 2009 (39)	Turquía	5000	17-85	0,3	1	-	-	2,1	-	-
Chiang <i>et al.</i> , 2013 (51)	Taiwán	2050	4-91	1,4	1,3	16,2	-	-	-	0,2
Darwazeh y Almelaih, 2011 (52)	Jordania	2000	13-88	4,8	11,5	-	-	8,2	2,4	0,5
Darwazeh y Pillai, 1993 (53)	Jordania	1013	-	6,8	11,4	-	-	-	3,4	0,4
dos Santos <i>et al.</i> , 2004 (54)	Brasil	587	0-45	4,9	27,3	0,2	-	-	-	-
Ettinger y Manderson, 1974 (55)	Escocia	1751	7-99	-	-	55,8	-	-	-	-
Farman <i>et al.</i> , 1977 (56)	Sudáfrica	2719	-	-	-	-	-	-	-	0,85
Farman <i>et al.</i> , 1978 (57)	Sudáfrica	4417	-	-	-	-	-	-	-	1,3
Feil y Filippi, 2016 (58)	Suiza	1000	0-96	-	73	-	-	-	-	-
Feng <i>et al.</i> , 2015 (59)	China	11054	1-96	0,29	3,15	-	-	-	0,05	0,02
García-Pola <i>et al.</i> , 2002 (60)	España	308	>30	-	3,9	21,1	1,0	2,6	1,3	-
Goregen <i>et al.</i> , 2011 (61)	Turquía	4244	4-69	-	-	-	-	-	-	0,7
Halperin <i>et al.</i> , 1953 (62)	Estados Unidos	2478	0->71	1,37	5	-	-	-	-	0,32

Hedström <i>et al.</i> , 2015 (63)	Suecia	431	>40	-	-	26,5	-	-	-	-
Hedström y Bergh, 2010 (64)	Suecia	281	40-92	-	-	35	-	-	-	-
Honarmand <i>et al.</i> , 2013 (65)	Irán	2000	10-79	7,8	13,9	-	-	-	-	-
Jahanbani <i>et al.</i> , 2009 (66)	Irán	598	<19- >60	-	12,9	-	-	-	8,9	-
Kansky <i>et al.</i> , 2018 (67)	Eslovenia	2395	22-92	1,33	1,12	-	-	1,67	0,12	0,08
Koay <i>et al.</i> , 2011 (68)	Malasia	600	3-85	2,2	13,8	-	7,8	-	1,0	0,2
Kovac-Kavcic y Scaleric, 2000 (69)	Eslovenia	555	25-75	2,2	21,1	16,2	-	-	-	-
Madjova y Chokanov, 2018 (70)	Bulgaria	603	18-82	-	2,49	3,48	-	-	-	-
Mansour Ghanaei <i>et al.</i> , 2013 (37)	Irán	1581	>30	2,6	4	1,5	-	-	0,9	-
Martínez y García-Pola, 2002 (71)	España	337	30-85	0,8	5	-	-	-	0,8	-
Miloglu <i>et al.</i> , 2009 (72)	Turquía	7619	4-60	1,5	-	-	-	-	-	-
Motalebnejad <i>et al.</i> , 2008 (38)	Irán	1091	>12	3,6	10	-	6,8	13,4	1,2	2,7
Mumcu <i>et al.</i> , 2005 (73)	Turquía	765	5-95	1,0	5,2	4,1	-	-	3,8	-
Patil <i>et al.</i> , 2013 (74)	India	4926	12-80	1,99	1,81	-	-	3,39	0,65	0,45
Pentenero <i>et al.</i> , 2017 (75)	Italia	4098	19-96	-	-	-	-	-	-	0,63
Piquero <i>et al.</i> , 1999 (76)	Japón	244	20-59	-	-	-	51,2	-	-	-
Reichart, 2000 (77)	Alemania	655	35-44 65-74	1,5 2,6	3,8 19,0	-	-	-	2,7 1,8	-
Robledo-Sierra <i>et al.</i> , 2013 (78)	Suecia	6448	-	2,2	1,1	-	-	<0,1	<0,1	-
Salonen <i>et al.</i> , 1990 (79)	Suecia	920	>20	5,6	3,8	-	-	1,6	0,5	0,2
Schaumann <i>et al.</i> , 1970 (80)	Estados Unidos	956	-	1,99	5,34	-	-	-	0,31	0,42
Shulman y Carpenter, 2006 (81)	Estados Unidos	16833	>18	1,8	-	-	-	-	-	-
Sudarshan <i>et al.</i> , 2015 (82)	India	1000	10-80	-	38,7	-	-	-	-	-
Tortorici <i>et al.</i> , 2016 (83)	Italia	2539	13-86	1	3,2	16,3	-	16,7†	-	-
Vieira-Andrade <i>et al.</i> , 2011 (84)	Brasil	511	12-78	2,0	10,0	1,0	-	12,5	0,4	-
Witkop y Barros, 1963 (85)	Chile	1906	0->50	0,73	12,07	-	-	-	-	0,42
Yarom <i>et al.</i> , 2004 (86)	Israel	2464	18-90	12,8	30,5	-	-	-	-	2,4
Zain y Razak, 1989 (87)	Malasia	495	20-45	-	-	-	-	52,7	-	-

TABLA 1. Prevalencia de patología lingual en adultos y población de todas las edades. (Abreviaturas: LG = lengua geográfica; LF = lengua fisurada; LD = lengua dentada; LS = lengua saburral; LV = lengua vellosa; GRM = glositis romboidal media; VS = varices sublinguales). (Símbolos: † = lengua saburral/vellosa).

La tabla 2 aporta datos sobre la prevalencia en niños y jóvenes (40-42,88-116).

Autor y año	País	N	Edad	LG	LF	VS	LD	LS	LV	GRM
Amadori <i>et al.</i> , 2017 (88)	Italia	6374	13-18	9,6	-	-	-	-	2,1	-
Arendorf y van der Ross, 1996 (89)	Sudáfrica	1051	18-80+	1,6	0,6	-	-	-	-	-
Basalamah y Baroudi, 2016 (90)	Yemen	1000	4-12	0,9	4,0	-	-	-	0,3	-
Bessa <i>et al.</i> , 2004 (91)	Brasil	1211	0-12	9,08	1,49	-	-	-	-	-
Bezerra y Costa, 2000 (92)	Brasil	1042	0-5	0,48	-	-	-	-	-	-
Chosack <i>et al.</i> , 1974 (93)	Israel	70359	6-18	1,14	1,96	-	-	-	-	-
Crivelli <i>et al.</i> , 1988 (94)	Argentina	846	4-13	2,95	2,00	-	-	-	-	-
García-Pola <i>et al.</i> , 2002 (95)	España	624	6	4,48	-	-	-	16,02	0,32	-
Ghose y Baghdady, 1982 (96)	Irak	6090	6-12	4,3	2,6	-	-	-	-	-
Jahanbani <i>et al.</i> , 2012 (97)	Irán	1020	12-15	0,5	3,1	-	-	-	-	0,7
Kataoka <i>et al.</i> , 2015 (98)	Japón	1503	18-19	-	-	-	30,3	-	-	-
Kleinman <i>et al.</i> , 1994 (99)	Estados Unidos	39206	5-17	0,6	-	-	-	-	-	-
Kullaa-Mikkonen, <i>et al.</i> 1982 (41)	Finlandia	381	3-35	2,1	5,0	-	-	-	8,3†	-
Majorana <i>et al.</i> , 2010 (40)	Italia	10128	0-12	9,93	0,38	-	-	7,23	-	-
Meskin <i>et al.</i> , 1963 (100)	Estados Unidos	3668	17-21	1,15	-	-	-	-	-	-
Morger <i>et al.</i> , 2010 (101)	Suiza	615	18-24	6,18	4,55	-	-	-	0,49	0,65
Parlak <i>et al.</i> , 2006 (102)	Turquía	993	13-16	2,3	2,8	-	-	-	-	-
Redman, 1970 (103)	Estados Unidos	3611	5-18	1,41	1,08	-	-	-	0,06	0,14
Rezaei <i>et al.</i> , 2015 (104)	Irán	3600	7-18	7,86	-	-	-	-	-	-
Richardson, 1968 (105)	Estados Unidos	3319	17-25	1,08	-	-	-	-	-	0,0015
Safadi <i>et al.</i> , 2018 (106)	Jordania	2251	5-13	1,5	1,1	-	-	-	-	-
Salem <i>et al.</i> , 1987 (107)	Arabia Saudí	1932	6-12	0,2	0,8	-	-	-	-	0
Sawyer <i>et al.</i> , 1984 (108)	Nigeria	2203	10-19	0,3	0,8	-	-	-	-	0
Sedano, 1975 (109)	Argentina	6180	6-15	1,5	-	-	-	-	-	0,1
Sedano <i>et al.</i> , 1989 (110)	México	32022	5-14,5	1,98	15,7	-	-	-	-	0
Shulman, 2005 (111)	Estados Unidos	10030	2-17	1,05	0,08	-	-	-	0,00	0,00
Ugar-Cankal <i>et al.</i> , 2005 (112)	Turquía	906	6-12	1,8	0,9	0	0	0	0,2	0
Ünür <i>et al.</i> , 2015 (113)	Turquía	1041	0-13	1,72	3,36	-	-	-	-	-
Vieira-Andrade <i>et al.</i> , 2013 (114)	Brasil	541	0-5	2,8	0,6	-	-	23,8	-	0,2

Vieira-Andrade <i>et al.</i> , 2015 (115)	Brasil	724	2-5	5,2	1,9	-	-	-	-	1,8
Vörös-Balog <i>et al.</i> , 2003 (42)	Hungría	1017	1-14	5,7	29,2	-	0,68	-	-	0,78
Yilmaz <i>et al.</i> , 2011 (116)	Turquía	299	0-2	2,68	-	-	-	-	0,33	-

TABLA 2. Prevalencia de patología lingual en niños y jóvenes. (Abreviaturas: LG = lengua geográfica; LF = lengua fisurada; LD = lengua dentada; LS = lengua saburral; LV = lengua vellosa; GRM = glositis romboidal media; VS = varices sublinguales). (Símbolos: † = meses; ‡ = lengua saburral/vellosa).

Los datos de prevalencia en población madura se incluyen en la tabla 3 (117-132).

Autor y año	País	N	Edad	LG	LF	VS	LD	LS	LV	GRM
Al-Maweri <i>et al.</i> , 2015 (117)	Yemen	310	≥60	5,5	34,2	-	-	-	16,5	1,3
Corbet <i>et al.</i> , 1994 (118)	China	537	65-74	0,2	0,2	7	-	-	-	0,4
Dundar y Ilhan Kal, 2007 (119)	Turquía	700	>60	0	9,3	8,3	-	-	1,4	-
Espinoza <i>et al.</i> , 2003 (120)	Chile	889	>65	-	-	-	-	-	-	0,9
Jainkittivong <i>et al.</i> , 2002 (121)	Tailandia	500	>60	0,8	28,0	59,6	-	-	6,0	-
Kaplan y Moskona, 1990 (122)	Israel	298	50-99	3,4	22,5	33,6†	-	-	7,0	-
López Jornet y Saura Pérez, 2006 (123)	España	385	≥65	2,6	-	-	-	-	-	-
Lynge Pedersen <i>et al.</i> , 2015 (124)	Dinamarca	668	65-95	5,0	9,1	28,3	-	1,0	-	-
Mozafari <i>et al.</i> , 2012 (125)	Irán	237	60-105	0,9	66,5	42	-	-	-	-
Nevalainen <i>et al.</i> , 1997 (126)	Finlandia	338	76-86	-	-	4	-	7	-	-
Rabiei <i>et al.</i> , 2010 (127)	Irán	216	65-110	13,9	25,9	22,7	-	-	1,9	1,4
Rivera <i>et al.</i> , 2017 (128)	Chile	277	61-97	-	0,4	1,1	-	-	-	1,1
Shet <i>et al.</i> , 2013 (129)	India	570	>60	-	-	13,68	-	-	-	2,10
Taiyeb <i>et al.</i> , 1995 (130)	Malasia	486	60-105	-	-	1,44	-	6,58	-	-
Taiwo <i>et al.</i> , 2009 (131)	Nigeria	690	65-90	0,29	0,87	-	-	-	0	0
Triantos, 2005 (132)	Grecia	316	65-99	3,7	9,8	-	-	-	-	2

TABLA 3. Prevalencia de patología lingual en población madura. (Abreviaturas: LG = lengua geográfica; LF = lengua fisurada; LD = lengua dentada; LS = lengua saburral; LV = lengua vellosa; GRM = glositis romboidal media; VS = varices sublinguales). (Símbolos: † = varices principalmente sublinguales).

Podemos observar una gran variación en los datos aportados para cada una de las lesiones. Este hecho ha sido atribuido principalmente a la influencia que pueden ejercer las diferencias en las características de los participantes en cuanto a factores demográficos, hábitos tóxicos, presencia de enfermedades y el consumo de fármacos, así como a los diferentes criterios diagnósticos utilizados por los autores. Por tanto, a continuación, se describirá para cada una de estas lesiones su concepto y clasificación, su etiología y sus factores asociados.

1.3. LENGUA GEOGRÁFICA

1.3.1. Concepto

La lengua geográfica o glositis migratoria benigna se caracteriza por la presencia de una o más áreas de aspecto liso, debidas a la ausencia de papilas filiformes, en el dorso y los bordes laterales de la lengua. Estas lesiones suelen estar demarcadas por un borde de color blanquecino-amarillento (29).

Su primera descripción se atribuye a Rayer en 1831, quien lo describió como una pitiriasis de la lengua (133). Otras denominaciones incluyen *lingua geographica*, *glossitis superficialis migrans*, *glossitis areata migrans*, *glossitis areata exfoliativa* y *erythema migrans linguae*.

En ocasiones, es posible encontrar lesiones similares en otras localizaciones de la cavidad oral como la mucosa yugal, el surco vestibular, el paladar, la mucosa labial, el suelo oral o la encía (134), denominándose entonces estomatitis geográfica, estomatitis migratoria, mucositis migratoria, *estomatitis areata migrans*, *annulus migrans*, *eritema migrans*, *eritema circinata migrans*, *exfoliatio areata linguae et mucosae oris* o lengua geográfica ectópica. También se denomina enfermedad de Cooke, en referencia al primer autor que describió este tipo de lesiones extra-linguales (135).

1.3.2. Clasificación

La primera clasificación se atribuye a Kuffer, quien dividió las lesiones en: típicas, aquellas que migran y presentan un halo blanco; atípicas, en ausencia del patrón migratorio y el halo blanco; y lesiones mixtas, si las dos anteriores conviven en el mismo individuo (136). Posteriormente, en 1975 Hume (133) estableció cuatro tipos, en función de su localización y de su carácter migratorio:

- Tipo 1: lesiones comúnmente descritas en el dorso, bordes laterales y ápex lingual con posible extensión a la cara ventral. Las lesiones migran con el paso del tiempo, observándose periodos de actividad y de remisión.
- Tipo 2: igual que el tipo 1 pero mostrando, además, lesiones en otras zonas de la cavidad oral.
- Tipo 3: las lesiones linguales no son las típicas del tipo 1 y pueden estar acompañadas o no por lesiones en otras zonas de la cavidad oral. Estas formas atípicas, a su vez pueden ser:
 - Formas fijas: no se observa movimiento de las lesiones. Desaparecen y recurren al cabo de un tiempo en la misma zona.
 - Formas abortivas: aparecen como parches blanco-amarillentos, pero desaparecen antes de adquirir una apariencia típica.
- Tipo 4: no hay lesiones geográficas en la lengua, pero sí en otras zonas de la cavidad oral. El movimiento puede ser más o menos marcado.

Recientemente, Dafar *et al.* (137) clasificaron la lengua geográfica en función de su actividad y de su severidad. En función de la actividad distinguieron dos tipos de lesiones: activas, aquellas que poseen bordes blancos o rojos bien demarcados; o inactivas, si no se distinguen bordes, pero aún hay zonas depapiladas. En cuanto a la severidad establecieron tres niveles basados en el número de lesiones: leve (lesión única), moderada (de 2 a 5 lesiones) y severa (6 o más lesiones).

1.3.3. Etiología y factores relacionados

Su etiología es aún desconocida, aunque parecen estar implicados factores genéticos e inmunológicos.

En este sentido, se ha sugerido la posibilidad de una herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta o la existencia de una herencia poligénica (138,139). Otras investigaciones han establecido una asociación con los antígenos leucocitarios humanos HLA-Cw6, HLA-DR5, HLA-DRW6, HLA-DR7, HLA-B13, HLA-B15 y el alelo HLA-B*58 (140-144).

Actualmente, se han identificado mutaciones en el gen *IL36RN* y polimorfismos en los genes *IL-1B* e *IL-6* (145-147), y se ha mostrado que los pacientes afectados de lengua geográfica tienen niveles significativamente más elevados de ciertos mediadores proteicos de la inflamación: IL-6, IL-8 y TNF- α (148,149).

Factores demográficos

La lengua geográfica parece afectar tanto a hombres como a mujeres, sin mostrar una predilección por uno u otro género (65,72,81). Sin embargo, respecto a la edad, parece ser más frecuente en individuos jóvenes. Así se ha reflejado en un estudio sobre niños, en el que la probabilidad de ocurrencia de lengua geográfica fue casi dos veces mayor entre los cero y los cuatro años que en aquellos con una edad superior, con una *odds ratio* (OR) aportada de 1,89 (91). Sin embargo, existen discrepancias sobre la influencia de este factor, ya que mientras Miloglu *et al.* (72) determinaron que hallarse por debajo de los 30 años constituiría un factor de riesgo (OR=6,7), otros autores, como Shulman y Carpenter (81) no han corroborado este hecho.

La raza es otra fuente de controversia, con resultados dispares en cuanto a una mayor o menor afectación de la raza blanca respecto a otras (62,81,99,147); y a la afectación entre judíos de diferente origen (86,93); si bien parece no haber diferencias al comparar malayos, chinos e indios (68) o alemanes occidentales y del este (77).

Hábitos tóxicos

Varias investigaciones han mostrado una relación inversa con el tabaco (36,72,79,81,137). No obstante, aunque se ha descartado la asociación con el tabaco sin humo, en general (81) y con el *snuff*, en particular (79), los consumidores de *snus* presentan el doble de riesgo de ocurrencia de lengua geográfica (137). En cambio, el consumo de alcohol no parece ser relevante (68,81,83,101,147).

Enfermedades

La lengua geográfica ha sido relacionada con las alergias (65,72,150), la psoriasis (151), la diabetes (144,152), la hipertensión arterial (78,137), la celiaquía (153) y las alteraciones psicológicas como la ansiedad (147,148). Esta asociación con el padecimiento de patologías crónicas también se ha puesto de manifiesto en estudios realizados en niños (40). A pesar de ello, entre las diferentes investigaciones se obtienen resultados que contrastan con lo expuesto anteriormente, poniendo en duda la asociación con las enfermedades (65,68,81,88,122,147) o las alergias (68,81,147).

Entre las enfermedades mencionadas, la psoriasis ha abarcado una mayor atención en la literatura científica. Ya en 1969, Dawson (154) indicó que la lengua geográfica debía incluirse en la lista de patologías que cursan con la presencia de pústulas espongiformes de Kogoj, junto

con la acrodermatitis continua de Hallopeau, el impétigo herpetiformis, la psoriasis pustular y el síndrome de Reiter. Bánóczy *et al.* (155) profundizaron en su estudio histológico, mostrando como características principales paraqueratosis, acantosis, edema intra y extracelular, infiltrado inflamatorio en el epitelio constituido principalmente por neutrófilos formando abscesos de Munro e infiltrado en el tejido conectivo. En la misma línea, Placková y Skach (156), al microscopio electrónico, también mostraron la invasión epitelial de los leucocitos polimorfonucleares formando microabscesos. Esta apariencia histológica, muy similar o indistinguible de la psoriasis, propició el estudio de la relación entre ambas entidades. O'Keefe *et al.* (157) propusieron el término *annulus migrans* para referirse a las lesiones linguales observadas en la psoriasis pustular, el síndrome de Reiter y la lengua geográfica, por la imposibilidad de diferenciar estas entidades tanto clínica como histológicamente. Debido a que estas lesiones podían observarse en otras localizaciones orales diferentes a la lengua, como la mucosa yugal o la cara ventral de la lengua, propusieron esa denominación al no implicar una localización específica a diferencia de los términos *glossitis exfoliativa* o *exfoliata areata linguae*. Estos autores aportaron la descripción de cuatro casos en localización lingual y bucal en asociación con enfermedades dermatológicas como psoriasis pustular, acrodermatitis continua o *pityriasis rubra pilaris*. En varios de estos pacientes las lesiones se hacían más floridas durante los brotes de psoriasis. Asimismo, cuando las lesiones cutáneas remitían o eran tratadas, las lesiones orales desaparecían. Por tanto, mostraban en su mayoría un curso paralelo a las lesiones dermatológicas. En cambio, Weathers *et al.* (158) preconizaron el uso del término "lesiones psoriasiformes" para hacer referencia a las lesiones orales clínica e histológicamente indistinguibles que ocurren en la psoriasis, el síndrome de Reiter, la lengua geográfica y la estomatitis geográfica. Estos autores sugirieron la posibilidad de que la lengua geográfica y la estomatitis geográfica fuesen formas frustradas o incompletas de la psoriasis o del síndrome de Reiter, aunque mostraban dudas de lo que estas lesiones psoriasiformes pudiesen representar realmente. Algunos autores han propuesto la posibilidad de un vínculo genético. Dawson (159) asoció la lengua geográfica con la psoriasis pustular generalizada al encontrar una mayor frecuencia en estos pacientes, comparado con individuos psoriásicos o con otras enfermedades dermatológicas. También señaló la coexistencia habitual de lengua geográfica y lengua fisurada. Estas observaciones le llevaron a considerar la posibilidad de que la presencia de estas lesiones indicase una propensión al desarrollo de esta forma clínica de psoriasis. Hubler (160) describió cinco casos de coexistencia de psoriasis pustular generalizada con lengua geográfica y/o lengua fisurada. De sus observaciones también se desprende la posibilidad de que compartan genes. Posteriormente, la demostración de la asociación entre la

lengua geográfica y los HLA-B13 y -Cw6 reforzó su consideración como manifestación de la psoriasis (142). En esta línea, Picciani *et al.* (140) hallaron una asociación entre la lengua geográfica y el antígeno HLA-B58; y entre la psoriasis y el HLA-B57. Según los autores ambos se detectaban anteriormente como HLA-B17 por sus similitudes y sugieren que al menos algunos casos de lengua geográfica sí representarían una verdadera manifestación de la psoriasis. Por último, los hallazgos más actuales indican que algunos casos de lengua geográfica se deberían a mutaciones autosómicas dominantes con penetrancia incompleta en el gen *IL36RN*, que es el causante de la psoriasis pustular generalizada y se ha propuesto que se clasifique como un nuevo tipo de DITRA (deficiencia del antagonista del receptor de la IL-36). Los casos sin mutaciones serían debidos a un desequilibrio en la expresión entre IL-36Ra e IL-36γ (146).

Medicaciones

La lengua geográfica se ha asociado de manera significativa con el consumo de fármacos cardiovasculares (78), antihipertensivos (137) y corticosteroides sistémicos (81), pero, al igual que en el caso de las enfermedades y las alergias, esta relación también es controvertida (65,68,147).

1.4. LENGUA FISURADA

1.4.1. Concepto

La lengua fisurada se caracteriza, como su nombre indica, por la presencia de fisuras en el dorso lingual (161). En la literatura ha recibido varias denominaciones, entre ellas, *lingua fissurata*, *lingua plicata*, *lingua dissecta*, lengua cerebriforme o lengua escrotal. Esta última suele utilizarse para describir aquellos casos en los que las papilas linguales quedan separadas en grupos por fisuras definidas que afectan a los bordes laterales o a la parte anterior de la lengua (85).

1.4.2. Clasificación

A lo largo del tiempo se han realizado diferentes clasificaciones. En 1927, Fitzwilliams (162) clasificó la lengua fisurada en tres tipos: foliácea, cerebriforme y transversa. Posteriormente, en 1973 Aboyans y Ghaemmaghani (43), la clasificaron en función de su profundidad y extensión, creando tres categorías por cada uno de esos parámetros.

Según la profundidad:

- Categoría I: fisuras superficiales (de 1 a 2 mm).
- Categoría II: fisuras medias (de 2 a 3 mm).
- Categoría III: fisuras profundas (mayores de 3 mm).

Y de acuerdo con la extensión:

- Categoría I: solo en los bordes laterales de la lengua.
- Categoría II: en los bordes laterales y una fisura media profunda.
- Categoría III: fisuras en todos los dos tercios de la lengua.

Asimismo, desarrollaron un índice de severidad del 1 al 9 como resultado del producto de la profundidad y la extensión.

Yarom *et al.* (86), en 2004, establecieron cuatro subtipos, teniendo en cuenta la extensión, profundidad y localización:

- Leve: fisuras superficiales menores de 1 mm en más de 1/3 de la superficie lingual, o una fisura central profunda de 1 a 2 mm con fisuras superficiales laterales paralelas o ramificadas.
- Moderada: fisuras profundas mayores de 1 mm en menos de 1/3 de la superficie lingual, con o sin fisura central.
- Típica: fisuras profundas en más de 1/3 de la superficie dorsal, con o sin fisura central, o ligeramente lobulada.
- Central: fisura central muy profunda mayor de 2 mm, simple o doble.

Más recientemente, en 2015, Sudarshan *et al.* (82) propusieron un nuevo método de clasificación basado en el patrón de las fisuras, en su número y en la sintomatología. De esta forma distinguen cinco patrones:

- Patrón central longitudinal: fisura vertical que recorre en la zona media de la superficie dorsal lingual
- Patrón central transversal: fisura o fisuras horizontales cruzando la línea media.
- Patrón lateral longitudinal: fisura o fisuras verticales recorriendo la lengua lateralmente a la línea media.
- Patrón ramificado: fisuras transversas extendiéndose desde la fisura central longitudinal.

- Patrón difuso: fisuras distribuidas de forma difusa sobre la superficie dorsal de la lengua.

Según el número de fisuras describen tres tipos:

- Leve: de 1 a 3 fisuras.
- Moderado: más de 3 fisuras.
- Severo: más de 10 fisuras.

Por último, en función de los síntomas, dividen la lengua fisurada en sin o con sensación de ardor.

La clasificación más reciente es la propuesta por Feil y Filippi (58), quienes establecen cuatro grados, atendiendo al aspecto del epitelio de la fisura y su localización:

- Grado 0: ausencia de lengua fisurada.
- Grado 1: fisuras con papilas linguales visibles.
- Grado 2: fisuras en las que parcialmente no son visibles papilas linguales, solo epitelio escamoso de aspecto liso.
- Grado 3: fisuras sin papilas linguales visibles en todas las localizaciones (en el centro, en los lados y los bordes laterales).

1.4.3. Etiología y factores relacionados

Su etiología es aún desconocida, aunque se ha sugerido que, al igual que la lengua geográfica, la lengua fisurada sería resultado de un proceso inflamatorio (163). Varios hallazgos apoyarían este hecho. Por un lado, Kullaa-Mikkonen *et al.* (164), han mostrado que los pacientes con lengua fisurada exhiben niveles salivales significativamente mayores de sodio, lisozima, mieloperoxidasa, IgA, IgG e IgM. Asimismo, han constatado, en muestras procedentes de biopsias, que el número de células inflamatorias es mayor que en el tejido lingual normal, mostrando una mayor abundancia de linfocitos y leucocitos polimorfonucleares en el epitelio que, además, en ocasiones, se presentan en forma de acumulaciones similares a abscesos. Este incremento en células inflamatorias no solo se concentra en el epitelio, sino que también se observa en el tejido conectivo (165). Como hemos comentado anteriormente, el infiltrado inflamatorio es una de las principales características histológicas de la lengua geográfica, reforzando el nexo entre ambas entidades. En esta misma línea, Järvinen *et al.* (163,166)

sugieren que ambas manifestaciones sean consideradas como una misma patología, en la que la lengua geográfica sería un estado previo de la lengua fisurada. La diferencia radica en que, en la lengua geográfica, el edema se localiza principalmente en el epitelio, mientras que en la lengua fisurada este predomina en la zona subepitelial, lo que provocaría la separación de los haces musculares.

La hipótesis de una transición entre ambas ya fue descrita en 1957 por Rahamimoff y Muhsam (167), quienes observaron 1246 niños con lengua geográfica. Estos autores pudieron corroborar la transformación en lengua fisurada en 41 casos que habían podido ser examinados por periodos largos de tiempo. Además, observaron que, en los padres de niños con lengua geográfica, la presencia de lengua fisurada era muy frecuente, lo que podría indicar una transición y una transmisión hereditaria. Múltiples investigaciones posteriores han confirmado una asociación entre ambas (65,81,86,93,110,168). Para explicar esta relación se ha sugerido un modo de herencia poligénico en el que ambas lesiones compartirían algunos genes (169), o la existencia de un gen de herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta (138, 170). En este sentido, Kullaa-Mikkonen (138) hace una distinción. La forma clínica de lengua fisurada que estaría asociada a la lengua geográfica y mostraría una transmisión hereditaria sería aquella en la que las fisuras presentan papilas de aspecto liso sin prolongaciones. Sin embargo, aquellos casos en los que las papilas presentes en las fisuras muestran prolongaciones y no existen signos de inflamación crónica, representarían simplemente una variación de la normalidad.

Por otro lado, se ha descrito la asociación de la lengua fisurada con determinados antígenos leucocitarios humanos. Kalifatidis *et al.* (171) determinaron que los alelos HLA-DRB1*08, *14, *11 y *16 están asociados con su presencia, mientras que los alelos HLA-DRB1*03 y *07 tienen una frecuencia significativamente disminuida, lo que hace pensar que podrían proveer un carácter protector. Por el contrario, Gonzaga *et al.* (172) no hallaron asociación entre la lengua fisurada y esos mismos alelos; y tampoco con el alelo HLA-C*06 con el que se asocia la lengua geográfica.

Otro factor que podría contribuir al desarrollo de lengua fisurada es la hiposalivación. Concretamente, en un estudio sobre daneses mayores de 65 años, la lengua fisurada se asoció a xerostomía y a una baja secreción salival no estimulada (124). Además, la lengua fisurada es más frecuente en individuos afectados por el síndrome de Sjögren, lo que podría ser debido a los niveles bajos de salivación (173).

Factores demográficos

La mayoría de los estudios no asocian esta lesión con el género (45,50,51,53,62,66,73,77,83,86,91,97,102,103,106,117,119,121,122,137) u observan una frecuencia significativamente mayor en hombres (36,38,41,43,44,52,54,58,68,93,96,108,110). Sin embargo, muy pocos la asocian al género femenino (84,124).

Su presencia es más frecuente al incrementarse la edad (38,41,50-52,54,58,62,66,68,73,77,91,110,121,122), con picos de frecuencia en diferentes rangos: 31-50 años (50), 40-59 años (44), y 50-59 años (38). Aboyans y Ghaemmaghami (43), observaron dos picos, uno entre los 40 y los 49 años y otro entre los 70 y los 79 años. Mumcu *et al.* (73) determinaron que hallarse por encima de los 65 años es un factor de riesgo para su ocurrencia (OR= 2,848). En niños, también se ha objetivado este aumento del riesgo con la edad, ya que aquellos con una edad entre los 5 y los 12 años presentan el triple de probabilidad de exhibir lengua fisurada que aquellos con una edad menor (OR=3,07) (91). Además, parece ser que la lengua fisurada no solo es más frecuente según se incrementa la edad, sino que también aumentaría su severidad (58,138).

En cuanto a la raza, no parece haber diferencias (62,68,77), si bien, los resultados al evaluar judíos de diferente origen no son consistentes (86,93).

Hábitos tóxicos

Respecto a hábitos tóxicos, la lengua fisurada no se ha asociado con el consumo de alcohol (50,58,83,101,174), ni de *snus* (137), y la mayoría de los estudios tampoco la asocian al tabaco (38,50,52,68,73,83,101,137), aunque algunas investigaciones sí han hallado una frecuencia significativamente mayor en fumadores (36,58,66), y en consumidores de *qat* (44).

Enfermedades

En niños, su presencia se ha asociado con anomalías congénitas extraorales (OR=5,73), nombrando entre ellas las deformidades cardíacas, las encefalopatías y los defectos urológicos; y también se ha asociado con la historia de alergia (OR=3,20) (91).

En individuos afectados de síndrome de Down es un hallazgo muy común, observándose hasta el 78% de los casos (175). Además, forma parte de los signos del síndrome de Melkersson-Rosenthal, que se caracteriza por una tríada formada por parálisis facial, lengua fisurada y edema orofacial, aunque no siempre se presentan las tres características. Su frecuencia en este síndrome llega hasta el 76,2% (176). Aunque en menor medida, también es habitual en la

granulomatosis orofacial (177) y en el síndrome de Moebius (178). Asimismo, se ha constatado la existencia de la mutación IVS8-2A>C del gen *KRT6A* en una familia con dos miembros afectados de paquioniquia congénita y lengua fisurada, aunque debido al escaso tamaño muestral no es posible extraer conclusiones sobre este vínculo (179).

Por otra parte, estudios de casos-contróles han mostrado que la lengua fisurada es más frecuente en psoriásicos (151,180-187) y en diabéticos (174,188). Esta asociación con la diabetes también fue reportada en el estudio transversal de Koay *et al.* (68) sobre una muestra de 600 pacientes en Malasia. Incluso, un estudio realizado en Grecia ha mostrado que los familiares de primer grado de individuos con lengua fisurada tienen una mayor incidencia de diabetes, así como de hipotiroidismo (171).

Finalmente, los pacientes afectados por esta lesión lingual podrían manifestar algunas características hematológicas distintivas. Sobre una muestra representativa de la población chilena, Witkop y Barros (85) observaron que la lengua escrotal se asociaba al grupo sanguíneo O y a la deficiencia de vitamina A. Sin embargo, aquellos casos de lengua fisurada que no pertenecían a la forma escrotal no mostraron estas relaciones. Adicionalmente, Kullaa-Mikkonen *et al.* (189) determinaron que los pacientes con lengua fisurada o geográfica muestran un menor nivel de plaquetas, leucocitos, linfocitos e IgG sérica, lo que para los autores puede responder a una alteración en los mecanismos defensivos en estos pacientes. Por último, la dislipidemia se ha asociado a la presencia de lengua fisurada en una muestra de pacientes psoriásicos (183).

A pesar de lo expuesto hasta el momento, la relación de la lengua fisurada con la ocurrencia de enfermedades es controvertida, pues estudios realizados en Italia o India no han hallado relación (50,83).

Medicaciones

Algunos investigadores han considerado la influencia de la medicación sobre el desarrollo de esta lesión, obteniendo resultados contrapuestos (66,68). Se ha constatado, en pacientes de edad avanzada, que la prevalencia de lengua fisurada es mayor en medicados (124,190) y se asocia significativamente a los fármacos xerostomizantes (190).

Las medicaciones que se han asociado a la lengua fisurada son los corticoides tópicos (137), los antibióticos (83) y los fármacos cardiovasculares (78), si bien la medicación antihipertensiva no ha resultado estar asociada (137). También se ha reportado, en pacientes pediátricos trasplantados de hígado o riñón, el desarrollo de múltiples nódulos esféricos en la lengua, que

evoluciona hacia lengua fisurada, pasando una media de tres años desde el trasplante. Una de las causas que se baraja para esta reacción es el efecto de la terapia inmunosupresora (191).

En relación con la terapia inmunosupresora, se considera que esta podría ser la responsable de que los pacientes adultos trasplantados de riñón exhiban lengua fisurada con mayor frecuencia (192). Sin embargo, en un estudio sobre candidatos a trasplante hepático la ocurrencia de lengua fisurada se asoció a la hiposalivación y esta, a su vez, con la terapia diurética para el control de la ascitis (193).

1.5. VARICES SUBLINGUALES

1.5.1. Concepto

Las varices sublinguales consisten en la presencia de dilataciones locales de las venas sublinguales (161). En ocasiones, las dilataciones exhiben una forma redondeada, lo que, unido a su color oscuro, hace que se describan como “granos de caviar” (194). Otras denominaciones utilizadas son varicosidades y flebectasias linguales (161).

1.5.2. Clasificación

Hedström y Bergh (64) propusieron una clasificación en dos grados, perteneciendo al grado 0 los casos en los que ninguna o solo algunas varices son visibles; y al grado 1 aquellos casos en los que hay una presencia moderada/severa de varices.

1.5.3. Etiología y factores relacionados

Kocsard *et al.* (195) atribuyeron la presencia de varices sublinguales al envejecimiento de los tejidos ya que, mediante un estudio histológico, observaron que con la edad se produce una degeneración de las fibras elásticas en la cara ventral de la lengua.

Sin embargo, Southam y Ettinger (196), mediante otro estudio histológico, no asociaron la presencia de varices a los cambios que ocurren en la mucosa lingual con la edad, como la degeneración elástica o la distribución de grasa y sugirieron, como mecanismo, un aumento de la presión sanguínea en esas venas.

Algunos autores han considerado también la posibilidad de un origen traumático. Al-Shayyab y Baqain (46), a diferencia de los estudios de Mumcu *et al.* (73) y de García-Pola *et al.* (60), mostraron un riesgo dos veces mayor de ocurrencia de varices sublinguales en portadores de

prótesis (OR=2,03). Sin embargo, son escasos los estudios que analizan este factor, ya que las varices no se han considerado tradicionalmente como lesiones asociadas al uso de prótesis. En esta línea, se ha reportado un caso en el que la presencia de estas lesiones debutó tras la extracción de varios dientes, sugiriendo una relación con el trauma causado (197).

Factores demográficos

La mayoría de los estudios son coincidentes en observar un incremento de la frecuencia a medida que avanza la edad (46,51,55,63,64,73,121,194). En este sentido, se ha determinado que a partir de los 65 años la edad es un factor asociado significativamente con la presencia de varices sublinguales con una OR de 8,3 (73). Por el contrario, en niños es muy infrecuente, no hallándose ningún caso en un estudio realizado en Turquía sobre 906 niños entre 6 y 12 años (112).

Generalmente, no muestra diferencias significativas según el género (45,64,73,83,121,122,124,126). Sin embargo, los resultados de otros estudios son contradictorios. García-Pola *et al.* (60) determinaron que el riesgo de varices sublinguales es mayor del doble en varones (OR=2,7); mientras que Al-Shayyab y Baqain (46) obtuvieron una OR muy similar, pero con el género femenino (OR=2,74).

Hábitos tóxicos

En lo concerniente a los hábitos tóxicos, en el estudio de Mumcu *et al.* (73) sobre una población de Turquía el tabaco no se asoció a la presencia de varices. Posteriormente, Hedström analizó el rol del tabaquismo en dos estudios (63,64), hallando una asociación estadísticamente significativa en ambos; y en el estudio de Al-Shayyab y Baqain (46) las varices sublinguales no solo eran más frecuentes en los individuos fumadores, sino que además relacionaron la presencia de estas lesiones con la duración del hábito tabáquico. Estos estudios muestran una probabilidad de varices sublinguales entre dos y tres veces mayor en los individuos fumadores.

Enfermedades

Algunos autores han relacionado las varices sublinguales con las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión arterial, la presencia de varices en las extremidades inferiores, la diabetes, las anormalidades hematológicas y deficiencias nutricionales (46,55,63,64,83,124,198-204). En cambio, Kaplan y Moskona (122) al evaluar

298 pacientes geriátricos en Israel, de los que el 33% presentaban varices sublinguales, no observaron asociación con ninguna de las enfermedades analizadas.

Las enfermedades cardiovasculares, son las patologías que más comúnmente se han relacionado a la presencia de varices sublinguales (46,63,64,83,124). En 1967, Kleinman (201) analizó la posible relación con las enfermedades cardiopulmonares. Sin embargo, concluyó que no existía asociación entre ambas y que las varices se deberían a un proceso de envejecimiento. Posteriormente, Ettinger y Manderson (55) sí hallaron una asociación estadísticamente significativa con la enfermedad cardiopulmonar, pero únicamente en el grupo de edad comprendido entre los 30 y los 59 años. Según los autores estos resultados podían ser debidos a que los pacientes más mayores hubiesen fallecido de enfermedad cardiopulmonar o estuviesen demasiado debilitados para visitar la clínica. Recientemente, los estudios de Lyng Pedersen *et al.* (124), de Hedström y Bergh (64), y de Al-Shayyab y Baqain (46) han mostrado asociación entre las enfermedades cardiovasculares y las varices sublinguales, con unas OR de 1,4; 2,7 y 4,01, respectivamente. Dentro de este grupo de enfermedades, la hipertensión arterial ha sido estadísticamente asociada a la presencia de varices sublinguales (63,83), destacando la importancia de este hallazgo oral como indicador de hipertensión ya que, según Hedström *et al.* (63), un paciente mayor de 40 años con varices sublinguales tiene un 50% de posibilidades de ser hipertenso, mientras que si no presenta varices la posibilidad de ser normotenso es del 80%.

De acuerdo con Ettinger y Manderson (55), las personas con varicosidades en las piernas presentan una mayor frecuencia de varices linguales, de manera estadísticamente significativa. Otras lesiones vasculares que se han reportado en relación con las varices sublinguales son la coexistencia de hemangiomas yeyunales y angioqueratomas de Fordyce en el escroto (205).

Respecto a la asociación con la diabetes, en un estudio de casos-contróles, se observó que la prevalencia de varices sublinguales fue estadísticamente mayor en diabéticos tipo 2 que en el grupo control (200).

Los factores nutricionales y las anormalidades hematológicas también han sido considerados en la literatura. En este sentido, algunos autores han considerado la deficiencia de vitamina C como una posible causa. En 1971, Taylor *et al.* (202) mostraron una relación inversa con el consumo de alimentos vegetales. Asimismo, en un estudio posterior, Eddy y Taylor (203), hallaron una prevalencia menor de varices sublinguales en adultos vegetarianos con un alto nivel de vitamina C, de manera estadísticamente significativa. No obstante, la suplementación

durante 17 meses con 40-80 mg de vitamina C no ha mostrado reducir la incidencia ni la intensidad de las lesiones (204); y en el reciente estudio de Al-Shayyab y Baqain (46) la preferencia de alimentos vegetales no se asoció a la ocurrencia de varices. Respecto a otras anormalidades hematológicas, la prevalencia de varices es significativamente mayor en pacientes con rasgo talasémico (198) y con anemia ferropénica (199).

Medicaciones

La influencia de las medicaciones ha sido muy escasamente analizada. Solo se ha encontrado un estudio que evalúe esta asociación. En él, los individuos con varices sublinguales mostraron un mayor consumo diario de medicación y, concretamente de fármacos cardiovasculares (OR=1,6) (124).

1.6. LENGUA DENTADA

1.6.1. Concepto

La lengua dentada consiste en la presencia de indentaciones de los dientes en los bordes laterales linguales (29), aunque en algunos casos estas marcas llegan a ser observables en la zona del ápex (206).

1.6.2. Clasificación

En 2005, Weiss *et al.* (207) desarrollaron una clasificación asignando diferentes grados del 0 al 3, como se describe a continuación:

- 0 (ausencia): completa ausencia de indentaciones.
- 1 (leve): indentaciones evidentes, pero no pronunciadas.
- 2 (moderado): indentaciones pronunciadas, pero se revierten al protruir la lengua.
- 3 (severo): indentaciones pronunciadas, pero no se resuelven con la protrusión lingual.

Posteriormente, Tomooka *et al.* (208), establecieron cinco categorías, teniendo en cuenta la extensión, además de la profundidad:

- Ninguna indentación.
- Leve: indentaciones poco profundas en toda la extensión o en parte de los bordes laterales linguales.
- Moderado: indentaciones profundas en parte de los bordes laterales linguales.

- Severo: indentaciones profundas en toda la extensión de los bordes laterales.
- Sin categorizar.

1.6.3. Etiología y factores relacionados

Su etiología se ha atribuido a la presencia de hábitos parafuncionales, como ejercer presión con la lengua sobre los dientes (29) y se considera uno de los signos orales del bruxismo (209) y de los desórdenes temporomandibulares (210). Mediante la colocación de sensores intraorales, se ha constatado que la presión lingual máxima es mayor en bruxistas (211). La lengua dentada también se ha relacionado con una dimensión vertical disminuida. En este caso, el mecanismo que lo explicaría sería una mayor presión de la lengua contra los dientes debido al efecto de vacío que provocaría la reducción de la dimensión vertical (76). Por tanto, a la vista de los resultados mencionados, la presión que se ejerce con la lengua sobre los dientes parece ser un factor etiológico relevante. Sin embargo, el estudio de Yanagisawa *et al.* (212) comparando pacientes con y sin lengua dentada, concluyó que la fuerza ejercida por la lengua contra los dientes no difiere significativamente. Por el contrario, su estudio reveló una discrepancia entre la anchura lingual y la anchura del arco dental inferior, siendo mayor la anchura de la primera. Además, la lengua dentada es más frecuente en pacientes con maloclusiones, como el apiñamiento (98), y en individuos con un mayor número de dientes remanentes (208).

Factores demográficos

En niños es muy infrecuente, observándose del 0 al 0,68% (42,112) y entre los 20 y los 29 años muestra un pico de incidencia (38,68,76). Sin embargo, en un estudio sobre una muestra de pacientes turcos la frecuencia de lengua dentada se incrementó de forma significativa con la edad, siendo mayor en los individuos por encima de los 60 años (36). En cuanto al género, aunque algunos autores no han hallado diferencias significativas (36,42,45,68), otros estudios muestran una predilección por el género femenino (38,76,98,213). Sobre la influencia de la etnia, la única publicación hallada describió una frecuencia significativamente mayor en malayos, por encima de chinos e indios (68).

Hábitos tóxicos

La lengua dentada no parece relacionarse con un mayor consumo de tabaco ni de alcohol (38,68,208). Incluso, un estudio ha llegado a mostrar una asociación inversa con el tabaquismo (36).

Enfermedades

Son escasos los estudios que analizan la asociación entre la lengua dentada y la presencia de enfermedades. Koay *et al.* (68), en su estudio transversal realizado en Malasia, no observaron una relación con la ocurrencia de enfermedades ni de alergias. Sin embargo, la lengua dentada es reportada con frecuencia en relación a patologías que cursan con macroglosia, como la amiloidosis (206,214). En estos casos, la aparición de indentaciones sobre la lengua se ve favorecida por el aumento del volumen lingual.

Respecto a otras condiciones médicas que se han relacionado con la lengua dentada destaca la patología del sueño. Según los datos aportados por Weiss *et al.* (207) esta lesión podría constituir un factor predictivo de la existencia de patología del sueño. La lengua dentada mostró un valor predictivo positivo del 70% para la apnea obstructiva del sueño y del 81% en el caso de los ronquidos. Además, los datos polisomnográficos se correlacionaron con la presencia de estas lesiones, mostrando un valor predictivo del 67% para el índice de apnea-hipoapnea y del 89% para la presencia de apnea y la desaturación nocturna. También hallaron una correlación entre la severidad de las indentaciones y una mayor clasificación de Mallampati y de Mallampati modificada. Asimismo, en otro estudio, un mayor tamaño lingual (evaluado de acuerdo con la existencia de indentaciones en los bordes laterales de la lengua) se asoció con un riesgo tres veces superior de presentar alto riesgo de apnea obstructiva del sueño (OR=3,032) (215). Tomooka *et al.* (208) mostraron una asociación entre la lengua dentada y la existencia de hipoxia nocturna intermitente moderada y severa, especialmente en individuos con sobrepeso, aunque no hallaron asociación con el hecho de roncar habitualmente, ni con la existencia de hipertensión, dislipidemia ni diabetes. Por su parte, Lee *et al.* (216), sobre una muestra de hombres jóvenes, sí hallaron una frecuencia estadísticamente mayor de lengua dentada en roncadores habituales, así como en el grupo de alto riesgo de apnea obstructiva del sueño. Aunque la presencia de indentaciones no se determinó como un factor predictivo de la apnea obstructiva del sueño. No obstante, otras publicaciones no han relacionado la lengua dentada con este tipo de trastornos (217-219).

Por último, sobre la influencia de los factores psicológicos o psiquiátricos, se ha descrito una prevalencia de lengua dentada significativamente mayor en personas con desórdenes neuróticos (220); mientras que, en una investigación sobre estudiantes universitarios, la lengua dentada no se asoció a la excitabilidad y la carga emocional (213). En consecuencia, el papel de estos factores no está claro.

Medicaciones

La toma de medicación no ha sido asociada a la presencia de estas lesiones (68).

1.7. LENGUA SABURRAL

1.7.1. Concepto

Este término se aplica a aquellos casos en los que el dorso lingual se encuentra cubierto por una capa de detritus sin que las papilas filiformes sobrepasen los 3 mm de longitud (36). Formando parte de esa capa saburral se encuentran, además, células epiteliales descamadas, células sanguíneas y microorganismos (221).

1.7.2. Clasificación

Existen muchos métodos para clasificar la lengua saburral en grados. Uno de ellos es el propuesto por Miyazaki *et al.* (222) basado en un criterio de superficie, de tal forma que asigna un 0 en caso de ausencia de capa saburral, un 1 si esta cubre menos de un tercio de la superficie del dorso lingual, 2 si es menor de dos tercios y 3 si es mayor. Otros autores han planteado métodos basados en más parámetros, entre ellos el grosor (223), el color (224) o la visibilidad de las papilas filiformes (225). Algunos, incluso han analizado el peso de la capa saburral tras proceder al raspado del dorso lingual (221,226). La inexistencia de un método universal para determinar la presencia de lengua saburral es uno de los factores que puede explicar la gran variabilidad de datos sobre su prevalencia, junto con el hecho de que pueden producirse falsos positivos al considerar como lengua saburral la hiperqueratosis de las papilas filiformes (227).

1.7.3. Etiología y factores relacionados

La lengua saburral se asocia a una peor higiene oral (36,38), llegando este factor a incrementar el riesgo hasta casi cinco veces (OR=4,65) (114). También se ha sugerido que la presencia de fístulas dentoalveolares podría facilitar su aparición al colonizarse con los microorganismos procedentes de estas (95).

Factores demográficos

Aunque en el estudio de Avcu y Kanli (36) la lengua saburral se asoció a un incremento de la edad, Bhattacharya *et al.* (50) determinaron que su pico de frecuencia se encontraba entre los 31 y 50 años. En niños, se ha estimado que aquellos con una edad comprendida entre los tres y

los seis años tienen más del doble de probabilidades de exhibir lengua saburral, que los que presentan una edad menor (OR=2,55), así como que el bajo nivel socioeconómico multiplica por dos el riesgo (OR=2,35) (114).

En cambio, el género no parece ser un factor determinante (36,50,95,114,126), aunque algunos autores la han relacionado con el género masculino (38,52).

Hábitos tóxicos

Si bien la mayoría de los autores han hallado una asociación con el tabaquismo (36,38,79,228), Zain y Razak (87), al evaluar 495 militares en Malasia, hallaron una asociación inversa con este hábito. Para contribuir a la controversia entre la lengua saburral y los hábitos tóxicos, Bhattacharya *et al.* (50) no obtuvieron una relación estadísticamente significativa entre ambos, en su estudio sobre una población de la India.

Enfermedades

Al actuar como reservorio de bacterias la lengua saburral puede contribuir al desarrollo de neumonía por aspiración en pacientes con disfagia o sedados (229). Asimismo, se relaciona con varias patologías de etiología infecciosa. Constituye uno de los hallazgos más comunes en pacientes con fiebre entérica, una infección sistémica causada por bacterias del género *Salmonella* (230), comportándose como un marcador predictivo de esta entidad, con una especificidad del 94.12% (231), y también se asocia a la presencia de *H. pylori*, disminuyendo su frecuencia tras la erradicación de esta bacteria (232).

Respecto a su relación con patologías no infecciosas, aunque Bhattacharya *et al.* (50), no hallaron asociación con las enfermedades sistémicas, en estudios de casos-controles la lengua saburral se ha asociado a diabéticos tipo 2 (188), y a pacientes urémicos adultos en hemodiálisis (233). Además, en pacientes con enfermedad renal terminal, se ha determinado que la probabilidad de tener lengua saburral es casi doce veces mayor antes de trasplante que en trasplantados (234). Los autores atribuyen estos resultados a la mayor frecuencia de hiposialia en pacientes diabéticos y con patología renal, lo que reduce el efecto antimicrobiano de la saliva y la capacidad de limpieza (188,234).

Medicaciones

Al evaluar a 90 pacientes trasplantados de riñón, de la Rosa-García *et al.* (235) no hallaron asociación entre la presencia de lengua saburral y la dosis o el nivel de ciclosporina A en sangre.

1.8. LENGUA VELLOSA

1.8.1. Concepto

La primera descripción de estas lesiones se atribuye a Amatus Lusitanus, ya en el siglo XVI (236), y se caracteriza, como su nombre indica, por un aspecto vellosa del dorso lingual, debido a la elongación de las papilas filiformes. Habitualmente, como criterio, se considera lengua vellosa cuando dicha elongación es mayor de 3 mm (36). La extensión es variable y puede exhibir una coloración negra, marronácea, verdosa, amarillenta, grisácea, blanco-grisácea o incluso azulada (237-240). Debido a la frecuente coloración negruzca también se conoce como lengua vellosa negra (*lingua villosa nigra*). Otras denominaciones incluyen melanoglosia, glosofitia, *keratomycosis lingual*, *melanotrichia lingual*, *hyperkeratosis linguae* o *nigrities linguae*.

Aunque es muy infrecuente en edad infantil, se han reportado casos incluso a los dos meses de vida (238).

1.8.2. Clasificación

Heidingsfeld (241) distinguió dos variantes, la lengua vellosa verdadera, idiopática o genuina y la falsa, o pseudo-lengua vellosa, mostrando la primera una coloración más intensa, unas prolongaciones mayores y más numerosas y formando unos parches más gruesos y demarcados; además de tener un carácter más persistente y estable.

Actualmente, el término “pseudo-lengua vellosa” suele aplicarse a aquellos casos en los que el dorso lingual adquiere una coloración negruzca en ausencia de elongación de las papilas filiformes (242).

1.8.3. Etiología y factores relacionados

Su etiología es actualmente desconocida y, a lo largo del tiempo, se le han atribuido diferentes causas. Una de las primeras en ser considerada fue la infección por diferentes tipos de microorganismos como hongos y bacterias. Según la revisión de la literatura realizada por Heidingsfeld (241) en 1910, además de la etiología infecciosa, la lengua vellosa se había relacionado con otros factores, como el tratamiento de la sífilis con nitrato de plata y ácido crómico, dispepsia, enfermedad de Darier, tabaco y desinfectantes fuertes, aunque el propio autor consideraba que la lengua vellosa constituiría una anomalía del desarrollo probablemente congénita, que no se desarrollaría hasta la adolescencia o tiempo después,

mientras que otros casos se deberían a factores inflamatorios o infecciosos locales o sistémicos.

Lefkovits y Lapidus (240) observaron que la lengua vellosa afectaba con frecuencia a personas debilitadas o con infecciones y plantearon que esas situaciones debilitantes darían lugar a una invasión de las papilas filiformes por parte de microorganismos, provocando cambios en el tejido que resultarían en una ausencia de descamación de las capas superficiales del epitelio. De esta manera se acumularían sucesivas capas de epitelio queratinizado, dando lugar al alargamiento de las papilas. Sin embargo, la etiología infecciosa fue muy debatida y otros autores consideraron incidental el hallazgo de microorganismos. Así, Bartels (243) fue uno de los primeros autores en considerar que en estos pacientes podría subyacer una causa sistémica. Describió el caso de una mujer anémica en la que la lengua vellosa solo se resolvió al restablecerse la alteración hematológica.

Otras investigaciones pusieron el foco patogénico sobre la influencia de un pH ácido, ya que actuaría bloqueando la descamación de las células de las papilas filiformes al inhibir las enzimas queratinasas (244,245). En este sentido, Kullaa-Mikkonen *et al.* (246) determinaron que el pH salival, tanto en reposo como estimulado, es más ácido en estos individuos; achacando este hecho a la fermentación de los carbohidratos debido al atrapamiento de restos alimenticios.

También se han considerado en la etiología de esta lesión el uso de enjuagues con agentes oxidantes o reductores (247), como los enjuagues de peróxido de hidrógeno (248) o preparaciones orales con bismuto (249), así como el tabaco, enfermedades o medicaciones, que se discutirán más adelante.

Factores demográficos

La mayoría de los estudios señalan una frecuencia mayor en hombres (36,38,44,45,52,53,117,122) y que ésta se incrementa con la edad (36,73,122). Asimismo, es siete veces más frecuente en judíos norteafricanos que en judíos europeos (122), aunque no se han hallado diferencias significativas entre malayos, chinos e indios (68). Otras variables, como la educación y la ocupación, no parecen relacionarse (66,117).

Hábitos tóxicos

Los hábitos tóxicos, como el tabaco y el consumo de *qat* parecen tener un rol importante (36,44,52,68,73,79,88,117,121). Así, en un estudio realizado sobre 599 consumidores de

tabaco en Arabia Saudí, la lengua vellosa fue la lesión oral más frecuente, afectando al 49,9% de la muestra (250).

Además, en 2015, Farinha y Martins (251) reportaron un caso relacionado con el consumo de cigarrillos electrónicos. Posteriormente, la asociación con esta nueva modalidad se corroboró en un estudio de casos-contróles, comparando la frecuencia de lesiones orales entre consumidores de cigarrillos electrónicos y un grupo de exfumadores (252).

Enfermedades

Estudios transversales realizados en poblaciones de Irán, Yemen, Malasia e Italia no han hallado asociación con la presencia de enfermedades (66,68,88,117). Sin embargo, se ha sugerido que la lengua vellosa podría constituir una manifestación de la enfermedad injerto contra huésped (253) o producirse en individuos en tratamientos quimioterápicos, especialmente si son diabéticos o presentan linfopenia (254).

También se ha descrito que enfermedades como la esclerosis lateral amiotrófica podrían predisponer al desarrollo de lengua vellosa al dificultar la higiene oral (255), si bien el papel de la higiene en la ocurrencia de esta lesión no está claro (36,38).

Se han producido casos de lengua vellosa unilateral en pacientes con neuralgias afectando a una hemilengua, ya que estos pacientes evitan la movilidad hacia la parte afectada y pueden dejar de lavar los dientes y lengua de ese lado. De esta forma, al no estar sometida a la acción abrasiva de los alimentos y del cepillado se provoca una falta de descamación que puede resultar en lengua vellosa (256,257).

Medicaciones

La literatura recoge numerosas referencias al desarrollo de lengua vellosa tras el uso de medicaciones, siendo frecuente los reportes que la relacionan con los antibióticos. Entre ellos, se ha citado a la penicilina, la sulfadiazina, la aureomicina, la doxiciclina, la minociclina, el cloranfenicol, la estreptomina, la eritromicina, el linezolid, la toma de amoxicilina/clavulánico más metronidazol, así como el uso de pasta de dientes con neomicina (236,258-262). En 1949, Wolfson (247) realizó una revisión de los casos asociados a la toma de penicilina, destacando cuatro posibles mecanismos implicados: la alteración de la flora de la cavidad oral resultando en crecimiento de hongos o bacterias cromógenas, la deficiencia de nicotinamida por alteración de la flora intestinal, la irritación por los excipientes o la sensibilidad individual a la penicilina o a sus impurezas. Además de los antibióticos, también se han reportado casos

derivados del uso de psicotrópicos y antipsicóticos, como la fluoxetina, el lorazepam, las fenotiazinas, la olanzapina o el litio (236,263). Se considera que este tipo de fármacos contribuirían al desarrollo de lengua vellosa debido a su potencial xerostomizante (236).

Otras medicaciones que se han relacionado incluyen paracetamol (264), fármacos utilizados en el tratamiento de infecciones víricas como el interferón y la ribavirina (265) y fármacos anticancerosos como el erlotinib (266,267).

Sin embargo, es destacable que los estudios transversales que han evaluado la presencia de medicación en pacientes con lesiones orales no hayan encontrado una asociación con la lengua vellosa (66,68,117).

1.9. GLOSITIS ROMBOIDAL MEDIA

1.9.1. Concepto

Esta lesión fue descrita por primera vez por Brocq y Pautrier en 1914, como una glositis losángica mediana de la cara dorsal de la lengua (*glossite losangique médiane de la face dorsale de la langue*). Posteriormente, en 1924, Lane (268) propone el nombre de *glossitis rhombica mediana* y la describe como una lesión romboidal u oval, de apariencia lisa, brillante, rojiza y, en ocasiones, de aspecto nodular, localizada en el tercio medio del dorso lingual, inmediatamente anterior a las papilas caliciformes. En la literatura inglesa se popularizó el término “glositis romboidal media” (*median rhomboid glossitis*), siendo el más habitual hoy en día (269), aunque otra denominación menos frecuente es “atrofia central papilar” (270).

1.9.2. Clasificación

De la descripción anterior se desprende la existencia de dos formas de GRM. Una de aspecto liso y otra de apariencia nodular, que ya fue observada por Fordyce y Cannon en 1923 (271).

También es posible la existencia de formas “atípicas”, en las que la lesión se localiza en una situación más anterior y/o más lateral a lo habitual (272).

1.9.3. Etiología y factores relacionados

Fordyce y Cannon consideraron la GRM como resultado de un proceso inflamatorio crónico (271). Sin embargo, otros autores sugirieron la posibilidad de un origen embriológico, en el que esta lesión sería debida a la persistencia del tubérculo impar (273). En 1954, Pollack (274) reportó un caso en un niño de nueve meses, y expresó su duda respecto a esta hipótesis ya

que, previamente, el caso descrito a una edad más temprana había sido a los cinco años. Posteriormente, Baughman (269) sugirió que la GRM se debería a un proceso inflamatorio, infeccioso o degenerativo. También Farman *et al.* (56) pusieron en cuestión la etiología embriológica, debido a la observación de varios casos en los que las lesiones cambiaban de forma y tamaño con el paso del tiempo. Por tanto, se exploraron otras posibles causas, destacando la posibilidad de que la GRM fuese debida a una infección por *Candida*, puesto que este hongo es hallado con frecuencia en estas lesiones (275,276). En apoyo a esta hipótesis, se corroboró una asociación con el hábito de portar prótesis de forma continua, día y noche; hecho que se relaciona con la colonización por *Candida* (277). Además, en algunos casos pueden observarse reacciones inflamatorias inespecíficas en el paladar, lo que también se ha atribuido a la infección por *Candida*, debido al contacto que se establece entre el paladar y la lengua durante la deglución (278). Sin embargo, en la actualidad no hay una evidencia suficiente que apoye el origen infeccioso de la GRM (279), por lo que su etiología sigue siendo una incógnita.

Factores demográficos

Aunque en estudios transversales realizados en diferentes países no parece asociarse a la edad (36,44,49,51,75,86,117), en niños es muy infrecuente, no observándose ningún caso en varios estudios con muestras amplias (107,108,110,112). En Irán se halló un pico de incidencia en la sexta década de la vida (38); mientras que en Turquía se mostró una asociación con el rango de edad de 20 a 39 años (61).

Respecto al género, la mayoría de las publicaciones son coincidentes en no mostrar una predilección determinada (36,38,44,51,52,61,86,117), como también ocurre al evaluar la influencia de la etnia (86).

Hábitos tóxicos

En 1979, van der Waal *et al.* (280), ya habían sugerido un posible rol del tabaco en su etiología o patogénesis, en base a la observación de una serie de 18 casos, en la que de los 15 encuestados sobre el hábito tabáquico 13 admitían fumar una media de 10 cigarrillos diarios. Arendorf y Walker (277), al comparar un grupo de 39 pacientes con GRM y un número idéntico de controles pareados por género y edad, determinaron que, efectivamente, la GRM es significativamente más frecuente en fumadores (85% vs 41%). Estos autores sugirieron que el hábito tabáquico actuaría favoreciendo la colonización por *Candida* y, como resultado, produciría GRM.

Por su parte, Mehta *et al.* (281) realizaron un estudio sobre fumadores de *bidi* en la India y confirmaron que aquellos que abandonan el hábito tienen un mayor porcentaje de regresión de las lesiones (87%). También en la India, Gupta *et al.* (282) evaluaron 12212 consumidores de diferentes formas de tabaco que fueron incluidos en un programa de cesación tabáquica con un seguimiento de diez años. De esta forma corroboraron un gran descenso en la incidencia de GRM en los individuos que lograban dejar el tabaco.

A pesar de los resultados expuestos, en varios estudios realizados en Irán, Jordania y Turquía no se objetivó una asociación con este hábito (38,52,61).

En cuanto a la influencia del alcohol, esta fue evaluada por Pentenero *et al.* (75), en un estudio realizado sobre una muestra de 4098 adultos de Turín, hallando una asociación significativa, con una OR de 2,69.

Enfermedades

La diabetes es la enfermedad que se ha analizado con más frecuencia en relación con la GRM. Farman (270) halló una prevalencia de 16,6% sobre una muestra de 175 pacientes diabéticos, lo que le hizo sugerir una relación con esta enfermedad, ya que este dato excede de manera importante la frecuencia habitual de esta lesión. Este autor sugirió que la causa de estas lesiones en diabéticos podría deberse a un daño vascular en este tipo de pacientes. La asociación entre esta lesión y la diabetes fue reafirmada posteriormente por varios estudios que incorporaron grupos control (61,283,284). Otra condición médica que ha sido relacionada con la GRM es la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En pacientes afectados se ha llegado a describir una alta prevalencia, del 18% (285). Asimismo, en niños VIH positivos se ha mostrado una frecuencia significativamente aumentada al compararlos con niños no infectados (286). Sin embargo, en un estudio sobre 102 niños VIH positivos siguiendo tratamiento antirretroviral sólo se halló un caso (287). Por último, en pacientes con deficiencia de hierro la frecuencia de GRM se ha estimado en un 5% (288). Todas estas afecciones tienen en común el hecho de que pueden favorecer la colonización por *Candida* que, si bien no parece ser el único factor etiológico de estas lesiones, sí parece tener cierta importancia.

Medicaciones

El consumo de fármacos no parece asociarse a la existencia de GRM, especialmente los antidiabéticos, que han sido los más habitualmente analizados (57,270,283).

2. JUSTIFICACIÓN

La lengua es un órgano músculo membranoso localizado en la cavidad oral que sufre de las malformaciones congénitas y de las alteraciones del desarrollo inherentes a las estirpes tisulares que la conforman. Pero, además, es un área topográfica sobre la que pueden manifestarse otras patologías, como son las enfermedades sistémicas con repercusión en la cavidad oral, las de la mucosa oral, y las que debido a la afectación de las papilas linguales o de su estructura, adolece también de otros desórdenes denominados enfermedades propias de la lengua. Con esta nomenclatura de patología propia de la lengua, con mayor frecuencia se han documentado las siguientes: la lengua geográfica, la lengua fisurada, la lengua dentada, la lengua saburral, la lengua vellosa, la glositis romboidal media y las varices sublinguales (40,44,45,59,60,66,69,73,76-79,83,91,98,108-111,114,119,121,124).

La literatura que refleja la prevalencia de la patología lingual sigue manifestando diferencias, en gran medida por considerar su balance en el contexto global de la patología oral, o al estimar a cada una de las patologías señaladas, en particular. El *World Workshop on Oral Medicine VII*, puso de manifiesto la prevalencia de la patología de la mucosa oral de los niños-jóvenes menores de 20 años, señalando que la patología de la lengua ocupa una proporción reducida dentro de la misma. Pero también señala que la lengua geográfica es la que ocupa el cuarto lugar en frecuencia con un porcentaje de 1,29%. Los resultados de este análisis describen que la prevalencia de determinadas enfermedades obedece a las diferencias étnicas o del continente de procedencia, mencionando el ejemplo de la lengua saburral como la patología más frecuente de los jóvenes americanos menores de 20 años, manifestándose hasta en el 23,84% (289).

En la población adulta también es difícil de abstraer la prevalencia de la patología lingual. En un reciente metaanálisis, con el objetivo de revisar este tema, se determinó que la prevalencia media de la patología oral oscila entre el 29% y el 53% de la muestra, obteniéndose valores inferiores en países como China o Sudáfrica (290). Sin embargo, no lograron establecer una cifra por subgrupos de la patología lingual. Otro estudio actual ha manifestado, una repercusión de diferentes formas de patología lingual en el adulto con una prevalencia de alrededor del 1% (291). Estas cifras son superiores si el trabajo de campo es realizado sobre pacientes que acuden a clínicas odontológicas para su diagnóstico (292). En una única revisión sistemática sobre la prevalencia de la lengua fisurada en personas mayores de 60 años, se recoge que es del 6,3% (128).

Independientemente del reconocimiento en la dificultad que entraña el establecer con objetividad la prevalencia de la patología de la lengua, sería relevante el poder establecer su

vínculo patogénico con las enfermedades sistémicas. En los últimos años, ha surgido un interés por la asociación de estas enfermedades, siendo las de mayor expresión, las enfermedades cardiovasculares, metabólicas y dermatológicas. También, ha surgido una posible relación con los tratamientos aplicados para estas enfermedades tal y como hemos dejado constancia en el capítulo de introducción.

El punto de partida que afrontamos al iniciar la Tesis Doctoral fue abordar el conocimiento de la patología propia de la lengua a partir de las fuentes universales biomédicas como son PubMed, Embase, Web of Science y la Biblioteca Cochrane. En una primera fase del Doctorado, se elaboraron dos artículos focalizados en la glositis migratoria benigna. En el primero se analizaron mediante una revisión sistemática, los factores diagnósticos, patogénicos y terapéuticos de la lengua geográfica manifestando las controversias en su asociación con las enfermedades sistémicas (293). Sin embargo, en el segundo artículo, el hecho de haber encontrado una fuerte asociación entre esta patología y la psoriasis, con un OR de 3.53 (95% intervalo de confianza [CI] 2.56-4.86) (294), nos lleva a plantear el proyecto de esta investigación.

En el ámbito de la investigación, entre los estudios observacionales, el diseño de casos y controles, a pesar de sus limitaciones, es uno de los que sigue proporcionando un mejor nivel de evidencia científica y puede ser empleado para la realización de revisiones sistemáticas y de metaanálisis (295). En este tipo de estudios se parte de dos grupos de población, identificándose a un grupo de personas con una enfermedad (casos), para ser comparado con un grupo apropiado que no tenga la enfermedad (controles) (296). En ambos grupos se evalúa la existencia de un determinado factor de exposición con el objeto de encontrar una asociación entre efecto y exposición. Para disminuir el sesgo de algunas variables, e intentar su aproximación a un estudio aleatorizado se aplica el análisis de propensión por emparejamiento (*propensity score-matching*, PSM). Además, los criterios STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) establecen con rigor el diseño metodológico de los estudios observacionales (297).

La sede del trabajo, el Servicio de Medicina Oral, ubicado en las Clínicas Universitarias de Odontología, perteneciente al Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas de la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad de Oviedo, ha propiciado la posibilidad de diseñar un estudio de casos y controles. Desde esta Institución han salido otros estudios con el mismo planteamiento (71,298).

En el transcurso de estos años de preparación de la investigación tras determinar los objetivos establecidos y responder a la hipótesis de nuestro trabajo, era de esperar que surgieran nuevas publicaciones en relación con el tema que nos ocupa (299). Sin embargo, a cierre de la presente memoria, podemos dejar constancia, que a través del seguimiento bibliográfico realizado no se ha publicado ningún trabajo de investigación en el que se haya aplicado el método estadístico *propensity score-matching* (PSM).

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

De la literatura se desprende que la patología lingual puede estar asociada a muchas enfermedades sistémicas, directamente o por sus tratamientos. Las controversias que suscita la comorbilidad de la patología propia de la lengua han motivado el inicio de nuestro trabajo de investigación, que abordará el análisis de sus factores demográficos y nosológicos en los desórdenes linguales.

3.1. HIPÓTESIS

Nuestro proyecto de Tesis se fundamenta en un estudio de investigación observacional de casos y controles con la finalidad de analizar la expresión de las enfermedades sistémicas sobre la patología lingual, teniendo en consideración, las siguientes: lengua fisurada, lengua geográfica, lengua saburral, lengua vellosa, lengua dentada, varices sublinguales y GRM.

La hipótesis nula de nuestro trabajo se plantea con el siguiente enunciado: la presencia de las enfermedades sistémicas, y sus tratamientos farmacológicos en los pacientes con patología propia de la lengua no es más prevalente que en la población general.

3.2. OBJETIVOS

Formulada la hipótesis de la presente Tesis Doctoral, enunciaremos sus objetivos:

- Registrar y determinar el dominio de las características demográficas de edad y género, de los hábitos tóxicos y de la utilización de prótesis, en los pacientes con patología lingual en el contexto general, y en cada una de sus manifestaciones.
- Estimar la prevalencia de las enfermedades sistémicas y de sus tratamientos en los pacientes con patología propia de la lengua que orienten a considerar que dichos factores puedan ser más perceptibles que en el grupo control.
- Aceptando que la patología propia de la lengua pueda estar asociada a una enfermedad sistémica, referir si las circunstancias demográficas, o tóxicas se comportan como factores de confusión, mediante un análisis *propensity score-matching* (PSM) y de regresión.

4. METODOLOGÍA

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Este estudio fue elaborado siguiendo los criterios STROBE (*Strengthening The Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) (Anexo) (297,300).

Como participantes se incluyeron 672 pacientes que acudieron de forma consecutiva a la Sección de Medicina Oral de la Universidad de Oviedo, entre enero de 2018 y julio de 2020.

El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) (n.º 310/19) y todos los participantes firmaron un consentimiento informado, manteniendo el control de la protección de datos según la ley vigente y la Declaración de Helsinki.

4.2. SELECCIÓN DE LOS PARTICIPANTES

La cohorte de casos incluyó 336 pacientes diagnosticados de patología lingual. Se consideró como criterio de inclusión el diagnóstico clínico de alguna de las siguientes patologías linguales: lengua fisurada, lengua geográfica, lengua saburral, lengua vellosa, lengua dentada, varices sublinguales y GRM.

Los criterios de exclusión fueron: 1) pacientes con síndromes congénitos con repercusión en cabeza y cuello; 2) embarazadas, y 3) pacientes sometidos a quimioterapia y/o radioterapia, y 4) pacientes tratados en el último mes por una enfermedad aguda.

El grupo control estuvo formado por 336 pacientes atendidos en el mismo departamento para la consulta de otro tipo de patología benigna o de revisiones orales, pareados por género y edad. Se aplicaron los mismos criterios de exclusión para el grupo control.

4.3. VARIABLES EXAMINADAS

De cada participante se recabaron, mediante un cuestionario *ad hoc*, las siguientes variables: datos demográficos (género y la edad), hábitos tóxicos (tabaco y alcohol), uso de prótesis removible, alergias, padecimiento de enfermedades y tratamientos farmacológicos recibidos. Se registraron los siguientes grupos de patologías: endocrina, cardiovascular, respiratoria y reumatológica. Además, se especificaron las siguientes enfermedades: alteraciones tiroideas, diabetes, hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca, asma y ansiedad/depresión.

Los fármacos se clasificaron teniendo en cuenta el primer nivel del sistema ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*) (124), de los cuales se incluyeron: A (tracto alimentario y metabolismo), B (sangre y órganos hematopoyéticos), C (sistema cardiovascular), H (preparaciones hormonales sistémicas, excluyendo hormonas sexuales e insulinas), M (sistema musculoesquelético), N (sistema nervioso) y R (sistema respiratorio). Los 3 grupos mayoritarios del primer nivel (A, C y N) se subdividieron en sus subgrupos más comunes de segundo nivel: agentes para el tratamiento de alteraciones causadas por ácidos (ATC A02), antidiabéticos (ATC A10), agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (ATC C09), hipolipemiantes (ATC C10), psicodélicos (ATC N05) y psicoanalépticos (ATC N06).

4.4. EXAMEN ORAL

Todos los sujetos fueron examinados por dos autores simultáneamente, con una alta concordancia ($\kappa=1$). Después de realizar el cuestionario de la historia clínica, la exploración se realizó bajo luz artificial en un sillón dental, utilizando espejo dental, gasas y medio de aspiración. Se registró la presencia o ausencia de patología lingual siguiendo, los criterios de Feil y Filippi (58) para la lengua fisurada, de Al-Shayyab y Baqain (46) para las varices sublinguales, y de Avcu y Kanli (36) para el resto de las patologías linguales. Mediante la exploración se corroboró si el paciente era portador de prótesis removible.

4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Inicialmente se realizó el estudio descriptivo de todas las variables. Para el estudio analítico se consideraron las variables de forma dicotómica (presencia/ausencia o si/no). La edad fue dividida en dos categorías, seleccionando el punto de corte a los 60 años.

Las relaciones entre variables cualitativas se valoraron con el test chi cuadrado de Pearson o el test de Fisher, según se verificase o no la hipótesis sobre frecuencias esperadas.

Se construyeron modelos de regresión logística binaria para estudiar las OR asociadas a la existencia de patología lingual.

El modelo multivariante se construyó a partir de las variables con un nivel de significación inferior o igual a 0,20 obtenidas a partir del análisis univariante, para posteriormente simplificarlo a través de un método de selección paso a paso.

Con el fin de evitar un efecto de colinealidad, en el análisis multivariante no se incluyeron los grupos de enfermedades ni el segundo nivel ATC.

Para disminuir el sesgo, los OR fueron ajustados a las variables género, edad, tabaco y alcohol mediante un pareamiento por puntajes de propensión (*propensity score matching analysis*, PSM).

El análisis estadístico se efectuó con el programa R (*R Development Core Team*), versión 3.6.0., a través de la Unidad de Consultoría Estadística de los Servicios Científico-Técnicos de la Universidad de Oviedo. El nivel de significación empleado fue $<0,05$.

5. RESULTADOS

5.1. PARTICIPANTES Y DATOS DESCRIPTIVOS

La muestra total estuvo formada por 470 mujeres y 202 varones. El número de participantes menores de 60 años fue de 354 y aquellos con una edad igual o superior a 60 años sumaron 318. 161 (24,0%) individuos eran portadores de prótesis removibles. El consumo de tabaco se registró sobre 137 participantes y la ingesta de alcohol en 186 (Figura 1).

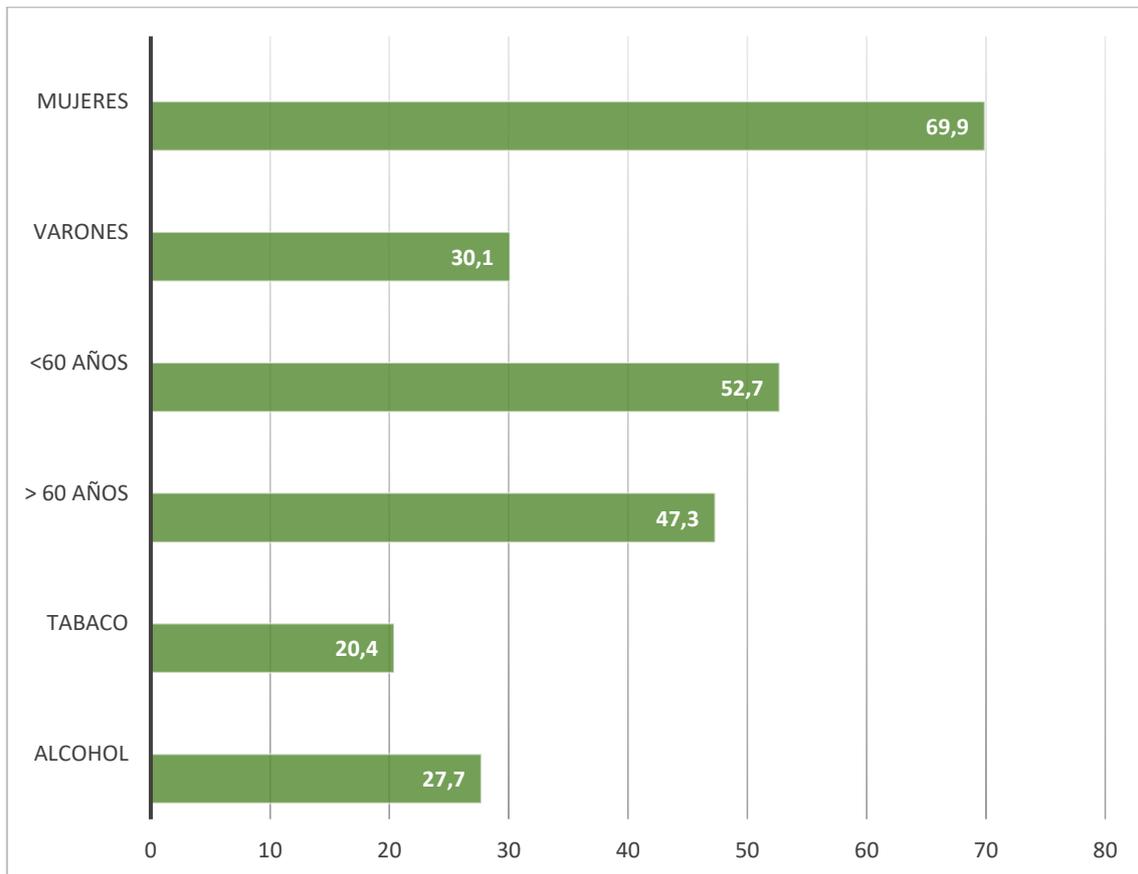


FIGURA 1. Características demográficas y de hábitos tóxicos (datos en porcentaje) (n=672).

Las alergias estuvieron presentes en 96 (14,3%) participantes y 398 (59,2%) reportaron padecer algún tipo de enfermedad. Los grupos de patologías mayoritarios fueron las enfermedades cardiovasculares (n=197), los desórdenes endocrinos (n=99), la patología reumatológica (n=55) y la patología respiratoria (n=35). Asimismo, las enfermedades más comunes fueron la hipertensión arterial (n=137), la ansiedad/depresión (n=85), las alteraciones tiroideas (n=55), la diabetes mellitus (n=51), la insuficiencia cardiaca (n=30) y el asma (n=17) (Figura 2).

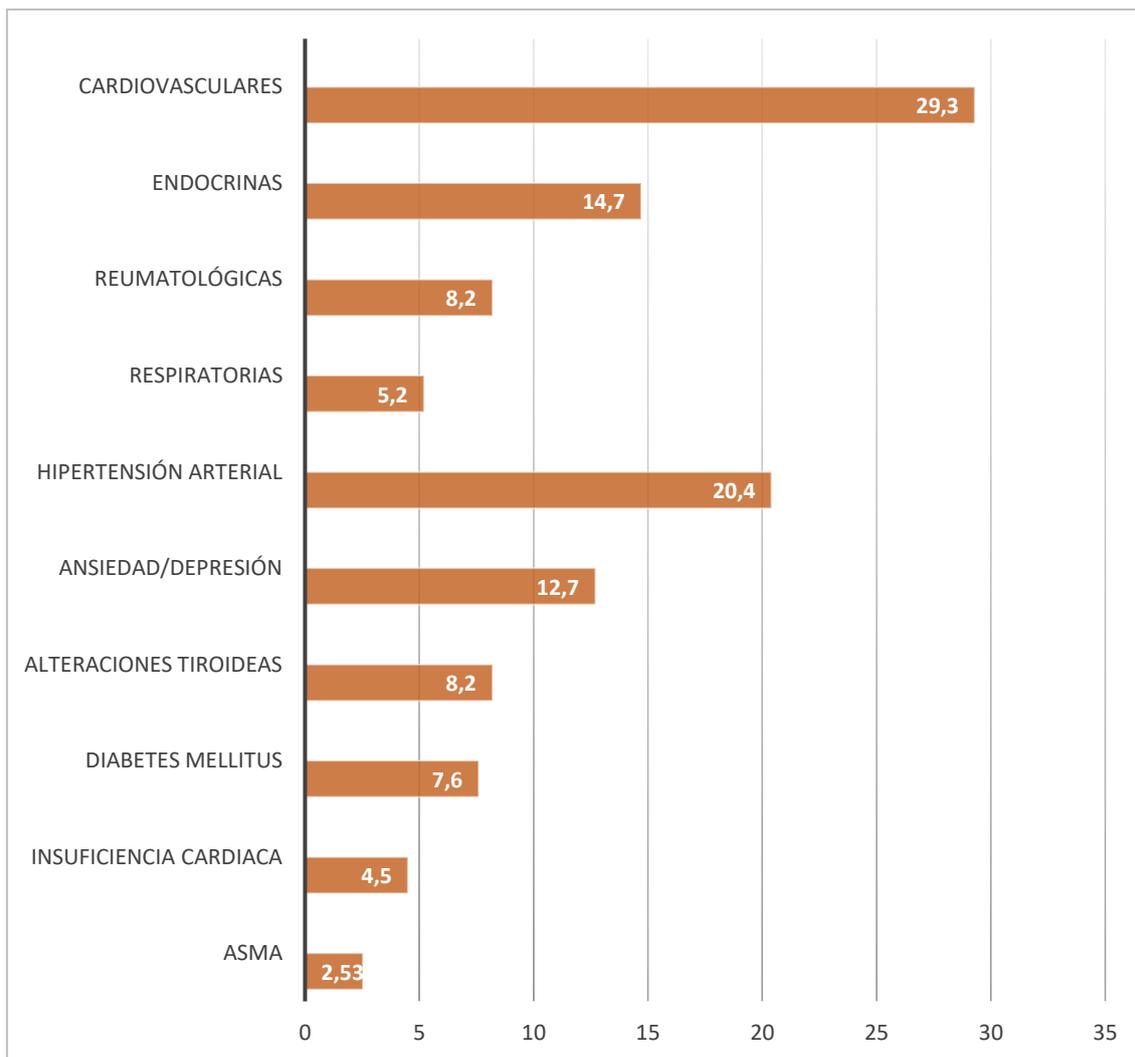


FIGURA 2. Porcentajes de frecuencia de padecimiento de enfermedades (n=672).

La ingesta de medicación se registró en 389 (57,9%) participantes. En cuanto al primer nivel ATC: 127 individuos consumían fármacos del grupo ATC A (tracto alimentario y metabolismo) (n=127), 71 del grupo ATC B (sangre y órganos hematopoyéticos), 200 del grupo ATC C (sistema cardiovascular), 59 del grupo ATC H (preparaciones hormonales sistémicas, excluyendo hormonas sexuales e insulinas), 54 del grupo ATC M (sistema musculoesquelético), 165 del grupo ATC N (sistema nervioso) y 30 del grupo ATC R (sistema respiratorio) (Figura 3). Respecto al segundo nivel: 73 consumían fármacos del grupo ATC A02 (agentes para el tratamiento de alteraciones causadas por ácidos), 48 del grupo ATC A10 (antidiabéticos), 91 del grupo ATC C09 (agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina), 106 del grupo ATC C10 (hipolipemiantes), 103 del grupo ATC N05 (psicolépticos) y 68 del grupo ATC N06 (psicoanalépticos).

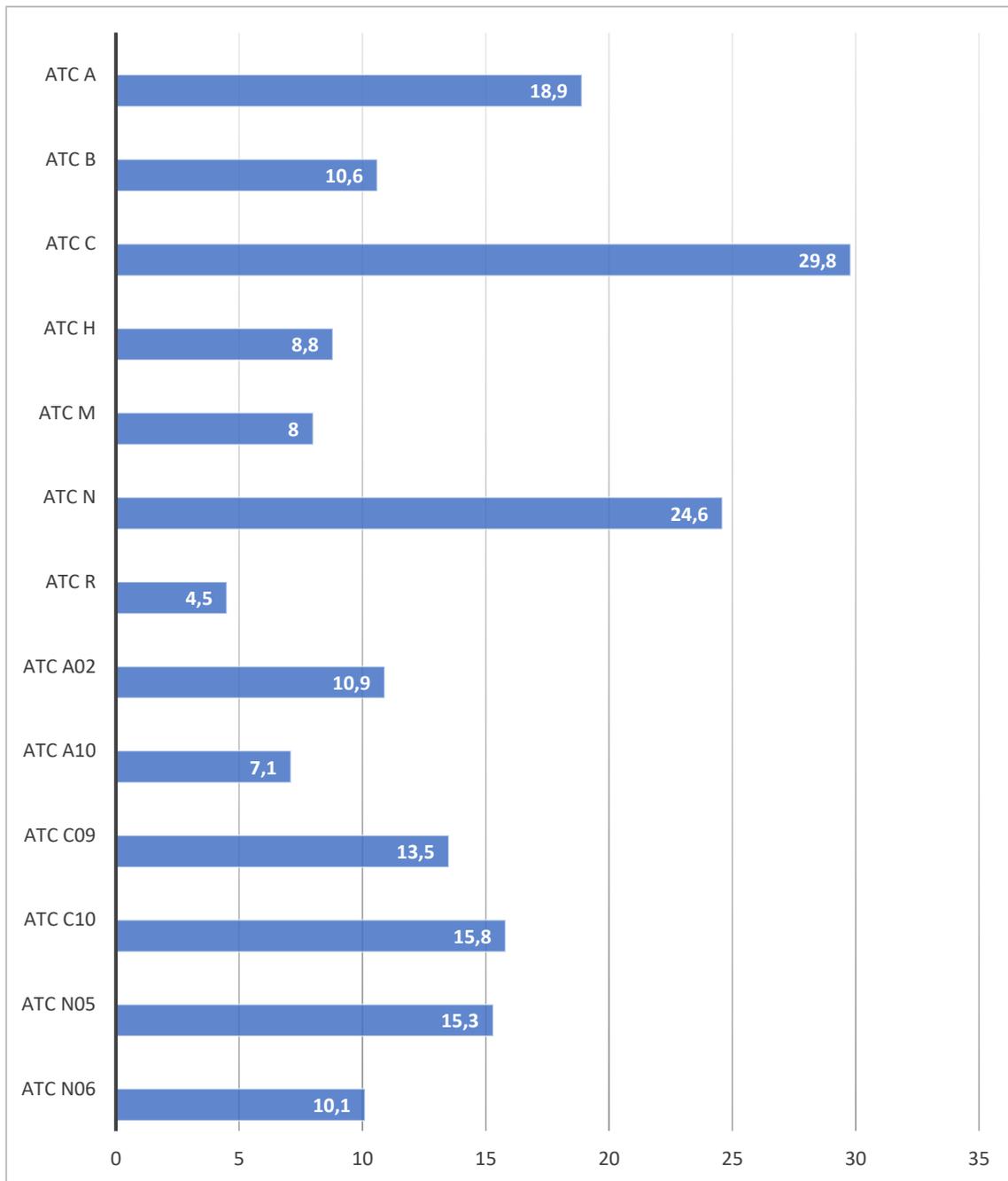


FIGURA 3. Porcentajes de frecuencia de ingesta de fármacos según grupos farmacológicos analizados (n=672). (Abreviaturas: ATC A = tracto alimentario y metabolismo; ATC A02 = agentes para el tratamiento de alteraciones causadas por ácidos; ATC A10 = antidiabéticos; ATC B = sangre y órganos hematopoyéticos; ATC C = Sistema cardiovascular; ATC C09 = agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina; ATC C10 = hipolipemiantes; ATC H = preparados sistémicos hormonales, excluyendo hormonas sexuales e insulinas; ATC M = sistema musculoesquelético; ATC N = sistema nervioso; ATC N05 = psiclépticos; ATC N06 = psicoanalépticos; ATC R = sistema respiratorio).

La patología lingual más frecuentemente diagnosticada fue la lengua fisurada (n=189) seguida de las varices sublinguales (n=162), la lengua saburral (n=75), la lengua dentada (n=68), la lengua geográfica (n=36), la lengua vellosa (n=27) y la GRM (n=10) (Figura 4).

En el momento del diagnóstico 112 pacientes presentaban dos lesiones y la media de patologías linguales fue de 1,68.

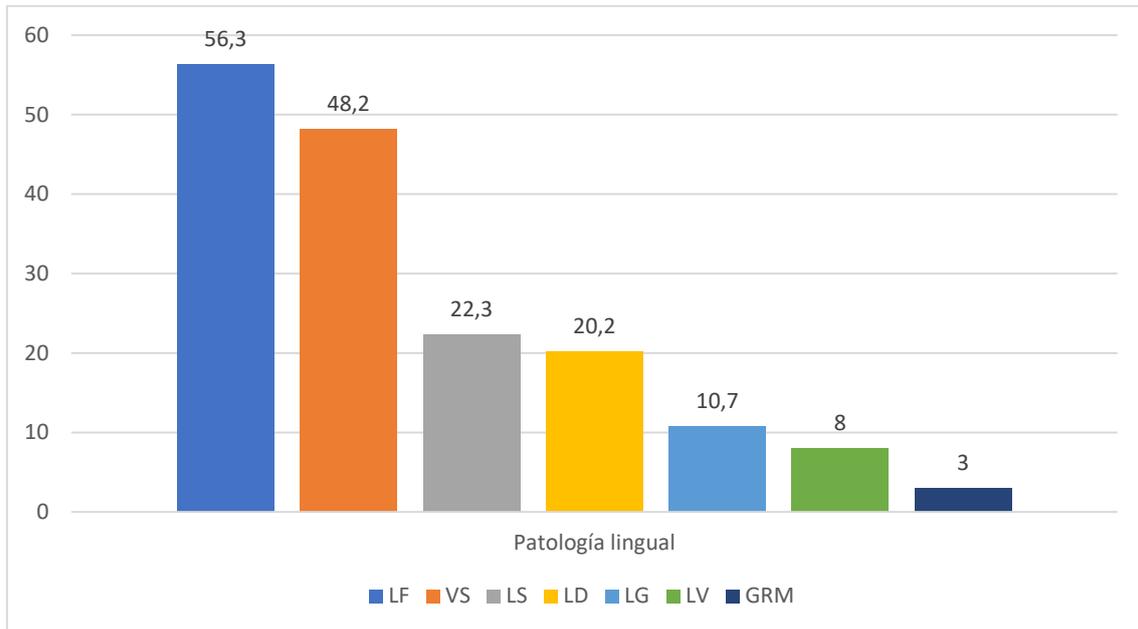


FIGURA 4. Frecuencia de cada una de las patologías linguales en el grupo de casos. (Abreviaturas: GRM = glositis romboidal media; LD = lengua dentada; LG = lengua geográfica; LF = lengua fisurada; LS = lengua saburral; LV = lengua vellosa; VS = varices sublinguales).

5.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las características demográficas, de hábitos tóxicos, uso de prótesis, enfermedades, alergias y fármacos de los pacientes se reflejan en la tabla 4, destacando que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes de edad inferior a 60 años, con respecto a la edad superior ($p=0,699$).

En el grupo de casos con patología lingual, el número de pacientes fumadores fue superior al del grupo control ($p=0,022$), al igual que el de bebedores ($p<0,001$) y, con antecedentes de alergias ($p<0,001$). Por el contrario, en el grupo control había más portadores de prótesis, pero sin manifestar diferencias estadísticamente significativas ($p=0,071$). Los pacientes con patología lingual presentaron con mayor frecuencia alguna enfermedad sistémica, de forma estadísticamente significativa al compararlo con el grupo control ($p<0,001$).

No hubo diferencias significativas entre el grupo de casos y control en la presencia de ansiedad/depresión ($p=0,164$), patología endocrina ($p=0,05$), diabetes ($p=0,145$), ni de asma ($p=0,14$).

Variables (%)	Casos	Controles	p
n	336	336	-
Mujeres	235 (69,9)	235 (69,9)	1,000
Hombres	101 (30,1)	101 (30,1)	
<60 años	174 (51,8)	180 (53,6)	0,699
≥60 años	162 (48,2)	156 (46,4)	
Tabaco	81 (24,1)	56 (16,7)	0,022*
Alcohol	127 (37,8)	59 (17,6)	<0,001*
Prótesis	70 (20,8)	91 (27,1)	0,071
Alergias	66 (19,6)	30 (8,9)	<0,001*
Enfermedades	244 (72,6)	154 (45,8)	<0,001*
Cardiovasculares	122 (36,3)	75 (22,3)	<0,001*
Endocrinas	59 (17,6)	40 (11,9)	0,05
Reumatológicas	37 (11,0)	18 (5,4)	0,011*
Respiratorias	24 (7,1)	11 (3,3)	0,037*
Hipertensión arterial	85 (25,3)	52 (15,5)	0,002*
Ansiedad/depresión	49 (14,6)	36 (10,7)	0,164
Alteraciones tiroideas	36 (10,7)	19 (5,7)	0,024*
Diabetes mellitus	31 (9,2)	20 (6,0)	0,145
Insuficiencia cardiaca	22 (6,6)	8 (2,4)	0,015*
Asma	12 (3,6)	5 (1,5)	0,14
Medicación	240 (71,4)	149 (44,4)	<0,001*
ATC A	84 (25,0)	43 (12,8)	<0,001*
ATC B	49 (14,6)	22 (6,6)	0,001*
ATC C	132 (39,3)	68 (20,2)	<0,001*
ATC H	37 (11,0)	22 (6,6)	0,056
ATC M	36 (10,7)	18 (5,4)	0,016*
ATC N	107 (31,9)	58 (17,3)	<0,001*
ATC R	23 (6,9)	7 (2,1)	0,005*
ATC A02	48 (14,3)	25 (7,4)	0,006*
ATC A10	30 (8,9)	18 (5,4)	0,099
ATC C09	60 (17,9)	31 (9,2)	0,002*
ATC C10	78 (23,2)	28 (8,3)	<0,001*
ATC N05	65 (19,4)	38 (11,3)	0,005*
ATC N06	47 (14,0)	21 (6,3)	0,001*

TABLA 4. Distribución de las variables en el grupo casos y en el grupo control. (Abreviaturas: ATC A = tracto alimentario y metabolismo; ATC A02 = agentes para el tratamiento de alteraciones causadas por ácidos; ATC A10 = antidiabéticos; ATC B = sangre y órganos hematopoyéticos; ATC C = Sistema cardiovascular; ATC C09 = agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina; ATC C10 = hipolipemiantes; ATC H = preparados sistémicos hormonales, excluyendo hormonas sexuales e insulinas; ATC M = sistema musculoesquelético; ATC N = sistema nervioso; ATC N05 = psicodélicos; ATC N06 = psicoanalépticos; ATC R = sistema respiratorio). (Símbolos: * = estadísticamente significativo).

El rango en el consumo de fármacos fue entre 1 y 15 al día. Los pacientes del grupo de casos consumían más fármacos que el grupo control, con una media de 2,03 vs 0,96 ($p < 0,001$). Además, la ingesta de fármacos de cada grupo analizado fue mayor, con la excepción del grupo de primer nivel ATC H (preparados sistémicos hormonales, excluyendo hormonas sexuales e

insulinas) (p=0,056) y del grupo de segundo nivel ATC A10 (antidiabéticos) (p= 0,099). La distribución de las diferentes variables analizadas según el tipo de patología lingual se refleja en la tabla 5.

VARIABLES (%)	LF	VS	LS	LD	LG	LV	GRM
n	189 (56,3)	162 (48,2)	75 (22,3)	68 (20,2)	36 (10,7)	27 (8,0)	10 (3,0)
Mujeres	126 (66,7)	114 (70,4)	57 (76,0)	49 (72,1)	23 (63,9)	20 (74,1)	4 (40,0)
Hombres	63 (33,3)	48 (29,6)	18 (24,0)	19 (27,9)	13 (36,1)	7 (25,9)	6 (60,0)
<60 años	91 (48,2)	70 (43,2)	42 (56,0)	41 (60,3)	23 (63,9)	8 (29,6)	7 (70,0)
≥60 años	98 (51,9)	92 (56,8)*	33 (44,0)	27 (39,7)	13 (36,1)	19 (70,4)*	3 (30,0)
Tabaco	42 (22,2)	31 (19,1)	24 (32,0)*	15 (22,1)	8 (22,2)	10 (37,0)	9 (90,0)*
Alcohol	77 (40,7)*	58 (35,8)*	29 (38,7)*	26 (38,2)	12 (33,3)	12 (44,4)	5 (50,0)
Prótesis	47 (24,9)	39 (24,1)	14 (18,7)	7 (10,3)†	7 (19,4)	4 (14,8)	1 (10,0)
Alergias	36 (19,1)*	32 (19,8)*	17 (22,7)*	12 (17,7)	4 (11,1)	3 (11,1)	2 (20,0)
Enfermedades	138 (73,0)*	120 (74,1)*	57 (76,0)*	51 (75,0)*	23 (63,9)	17 (63,0)	5 (50,0)
Cardiovasculares	71 (37,6)*	64 (39,5)*	28 (37,3)	27 (39,7)	9 (25,0)	10 (37,0)	4 (40,0)
Endocrinas	35 (18,5)	26 (16,0)	9 (12,0)	10 (14,7)	3 (8,3)	3 (11,1)	2 (20,0)
Reumatológicas	18 (9,5)	18 (11,1)	8 (10,7)	7 (10,3)	6 (16,7)	4 (14,8)	0 (0,0)
Respiratorias	17 (9,0)*	12 (7,4)	4 (5,3)	5 (7,4)	4 (11,1)	0 (0,0)	1 (10,0)
Hipertensión	51 (27,0)*	50 (30,9)*	19 (25,3)	17 (25,0)	7 (19,4)	5 (18,5)	4 (40,0)
Ans/depresión	30 (15,9)	25 (15,4)	10 (13,3)	4 (5,9)	4 (11,1)	5 (18,5)	2 (20,0)
Alt. tiroideas	21 (11,1)	14 (8,6)	6 (8,0)	7 (10,3)	2 (5,6)	1 (3,7)	1 (10,0)
Diabetes	23 (12,2)*	15 (9,3)	3 (4,0)	4 (5,9)	1 (2,8)	1 (3,7)	1 (10,0)
Insuf. cardiaca	15 (7,9)*	12 (7,4)	5 (6,7)	3 (4,4)	2 (5,6)	1 (3,7)	0 (0,0)
Asma	10 (5,3)*	6 (3,7)	1 (1,3)	2 (2,9)	1 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Medicación	140 (74,1)*	118 (72,8)*	55 (73,3)*	47 (69,1)	22 (61,1)	20 (74,1)	5 (50,0)
ATC A	58 (30,7)*	40 (24,7)*	18 (24,0)	13 (19,1)	8 (22,2)	9 (33,3)	2 (20,0)
ATC B	33 (17,5)*	24 (14,8)	10 (13,3)	9 (13,2)	3 (8,3)	4 (14,8)	2 (20,0)
ATC C	80 (42,3)*	67 (41,4)*	28 (37,3)	26 (38,2)	11 (30,6)	13 (48,2)	3 (30,0)
ATC H	22 (11,6)	17 (10,5)	9 (12,0)	8 (11,8)	4 (11,1)	3 (11,1)	0 (0,0)
ATC M	18 (9,5)	22 (13,6)*	7 (9,3)	6 (8,8)	5 (13,9)	1 (3,7)	0 (0,0)
ATC N	63 (33,3)*	51 (31,5)*	24 (32,0)	14 (20,6)	10 (27,8)	7 (25,9)	1 (10,0)
ATC R	16 (8,5)*	14 (8,6)*	4 (5,3)	5 (7,4)	2 (5,6)	0 (0,0)	1 (10,0)
ATC A02	31 (16,4)*	23 (14,2)	11 (14,7)	7 (10,3)	7 (19,4)	7 (25,9)*	1 (10,0)
ATC A10	22 (11,6)*	15 (9,3)	3 (4,0)	4 (5,9)	2 (5,6)	1 (3,7)	1 (10,0)
ATC C09	38 (20,1)*	33 (20,4)*	13 (17,3)	10 (14,7)	5 (13,9)	5 (18,5)	2 (20,0)
ATC C10	49 (26,0)*	34 (21,0)*	19 (25,3)*	17 (25,0)*	6 (16,7)	9 (33,3)*	1 (10,0)
ATC N05	40 (21,1)*	32 (19,8)	12 (16,0)	12 (17,7)	8 (22,2)	5 (18,5)	1 (10,0)
ATC N06	29 (15,3)*	25 (15,4)*	12 (16,0)	2 (2,9)	2 (5,6)	2 (7,4)	1 (10,0)

TABLA 5. Distribución de las variables según patología lingual. Los números entre paréntesis representan porcentajes. (Abreviaturas: Alt. tiroideas = alteraciones tiroideas; Ans/depresión = ansiedad/depresión; ATC A = tracto alimentario y metabolismo; ATC A02 = agentes para el tratamiento de alteraciones causadas por ácidos; ATC A10 = antidiabéticos; ATC B = sangre y órganos hematopoyéticos; ATC C = Sistema cardiovascular; ATC C09 = agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina; ATC C10 = hipolipemiantes; ATC H = preparados sistémicos hormonales, excluyendo hormonas sexuales e insulinas; ATC M = sistema musculoesquelético; ATC N = sistema nervioso; ATC N05 = psiclépticos; ATC N06 = psicoanalépticos; ATC R = sistema respiratorio; GRM = glositis romboidal media; Insuf. cardiaca = insuficiencia cardiaca; LD = lengua dentada; LF = lengua fisurada; LG = lengua geográfica; LS = lengua saburral; LV = lengua vellosa; VS = varices sublinguales). (Símbolos: * = estadísticamente significativo [Chi cuadrado/test de Fisher]; † asociación inversa).

Los pacientes con lengua fisurada presentaron una mayor frecuencia de consumo de alcohol ($p < 0,001$), de padecimiento de alergias ($p = 0,037$) y de enfermedades ($p < 0,001$), entre ellas las cardiovasculares ($p = 0,004$) y las respiratorias ($p = 0,01$) y, como enfermedades concretas, la hipertensión arterial ($p = 0,011$), la insuficiencia cardíaca ($p = 0,012$), la diabetes ($p = 0,008$) y el asma ($p = 0,01$). También mostraron una frecuencia más elevada de consumo de fármacos ($p < 0,001$), así como de todos los grupos analizados excepto los preparados sistémicos hormonales (ATC H) ($p = 0,137$) y los fármacos que actúan sobre el sistema musculoesquelético (ATC M) ($p = 0,465$).

Los individuos con varices manifestaron con mayor frecuencia una edad igual o superior a los 60 años ($p = 0,007$), consumo de alcohol ($p = 0,011$), alergias ($p = 0,031$), enfermedades ($p < 0,001$), concretamente en cuanto a patologías cardiovasculares ($p = 0,002$) e hipertensión arterial ($p < 0,001$), así como una mayor frecuencia de consumo de fármacos ($p < 0,001$). Dentro de estos, los individuos con varices mostraron una prevalencia mayor de consumo de fármacos que actúan sobre el tracto alimentario y el metabolismo (ATC A) ($p = 0,041$), fármacos cardiovasculares (ATC C) ($p < 0,001$), fármacos que actúan sobre el sistema musculoesquelético (ATC M) ($p = 0,005$), fármacos que actúan sobre el sistema nervioso (ATC N) ($p = 0,025$), fármacos que actúan sobre el sistema respiratorio (ATC R) ($p = 0,006$), agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (ATC C09) ($p = 0,005$), hipolipemiantes (ATC C10) ($p = 0,049$) y psicoanalépticos (ATC N06) ($p = 0,015$).

Los participantes con lengua saburral mostraron una mayor frecuencia de consumo de tabaco ($p = 0,013$) y de alcohol ($p = 0,034$). También en cuanto a padecimiento de alergias ($p = 0,043$), enfermedades ($p = 0,003$) y al consumo de medicación ($p = 0,006$) y, particularmente, con la ingesta de hipolipemiantes (ATC C10) ($p = 0,025$).

La lengua dentada ha mostrado tener una menor frecuencia en cuanto a portadores prótesis removibles ($p = 0,008$), pero una mayor frecuencia de enfermedades ($p = 0,008$) y de consumo de hipolipemiantes (ATC C10) ($p = 0,043$).

La frecuencia de individuos con una edad igual o superior a 60 años fue mayor en aquellos con lengua vellosa ($p = 0,024$). Los pacientes que presentaron esta lesión también manifestaron una mayor prevalencia de consumo de agentes para el tratamiento de alteraciones causadas por ácidos (ATC A02) ($p = 0,02$) e hipolipemiantes (ATC C10) ($p = 0,026$).

Los pacientes con GRM mostraron una frecuencia incrementada de consumo de tabaco ($p < 0,001$).

La tabla 6 muestra los resultados significativos ($p < 0,05$) del modelo logit, construido a partir de la muestra completa, para la patología lingual en general y para cada una de las lesiones.

MUESTRA COMPLETA		
	UNIVARIANTE OR (IC 95%; valor p)	MULTIVARIANTE OR (IC 95%; valor p)
LESIONES LINGUALES		
Tabaco	1,59 (1,09-2,33; $p=0,017$)	1,79 (1,19-2,71; $p=0,005$)
Alcohol	2,85 (2,00-4,10; $p < 0,001$)	NAS
Alergias	2,49 (1,59-4,00; $p < 0,001$)	2,06 (1,27-3,41; $p=0,004$)
Enfermedades	3,13 (2,28-4,34; $p < 0,001$)	2,15 (1,41-3,29; $p < 0,001$)
Cardiovasculares	1,98 (1,42-2,79; $p < 0,001$)	ND
Endocrinas	1,58 (1,03-2,45; $p=0,040$)	ND
Reumatológicas	2,19 (1,23-4,01; $p=0,009$)	ND
Respiratorias	2,27 (1,12-4,90; $p=0,028$)	ND
Hipertensión arterial	1,85 (1,26-2,73; $p=0,002$)	NAS
Alteraciones tiroideas	2,00 (1,14-3,63; $p=0,019$)	NAS
Insuficiencia cardiaca	2,87 (1,31-6,96; $p=0,012$)	NAS
Medicación	3,14 (2,28-4,33; $p < 0,001$)	NAS
ATC A	2,27 (1,52-3,43; $p < 0,001$)	NAS
ATC B	2,44 (1,46-4,20; $p < 0,001$)	NAS
ATC C	2,55 (1,81-3,61; $p < 0,001$)	1,60 (1,05-2,47; $p=0,031$)
ATC H	1,77 (1,03-3,11; $p=0,043$)	NAS
ATC M	2,12 (1,19-3,89; $p=0,012$)	NAS
ATC N	2,24 (1,56-3,24; $p < 0,001$)	1,81 (1,07-3,12; $p=0,028$)
ATC R	3,45 (1,54-8,81; $p=0,005$)	NAS
ATC A02	2,07 (1,26-3,50; $p=0,005$)	ND
ATC C09	2,14 (1,36-3,43; $p < 0,001$)	ND
ATC C10	3,33 (2,12-5,36; $p < 0,001$)	ND
ATC N05	1,88 (1,23-2,92; $p=0,004$)	ND
ATC N06	2,44 (1,44-4,26; $p=0,001$)	ND
LENGUA FISURADA		
Alcohol	2,36 (1,64-3,38; $p < 0,001$)	2,19 (1,51-3,20; $p < 0,001$)
Alergias	1,66 (1,05-2,60; $p=0,028$)	NAS
Enfermedades	2,32 (1,62-3,37; $p < 0,001$)	NAS
Cardiovasculares	1,70 (1,19-2,44; $p=0,003$)	ND
Respiratorias	2,55 (1,28-5,09; $p=0,007$)	ND
Diabetes mellitus	2,25 (1,25-4,01; $p=0,006$)	NAS
Hipertensión arterial	1,71 (1,14-2,53; $p=0,008$)	NAS
Insuficiencia cardiaca	2,69 (1,28-5,66; $p=0,008$)	NAS
Asma	3,80 (1,44-10,61; $p=0,008$)	3,03 (1,08-8,92; $p=0,037$)
Medicación	2,69 (1,86-3,92; $p < 0,001$)	1,72 (1,07-2,76; $p=0,026$)
ATC A	2,66 (1,78-3,97; $p < 0,001$)	1,82 (1,15-2,89; $p=0,011$)
ATC B	2,48 (1,50-4,09; $p < 0,001$)	NAS
ATC C	2,22 (1,56-3,17; $p < 0,001$)	NAS
ATC N	1,87 (1,28-2,71; $p < 0,001$)	NAS
ATC R	3,10 (1,48-6,56; $p=0,003$)	NAS
ATC A02	2,06 (1,24-3,38; $p=0,004$)	ND
ATC A10	2,32 (1,27-4,19; $p=0,006$)	ND
ATC C09	2,04 (1,29-3,21; $p=0,002$)	ND
ATC C10	2,62 (1,70-4,01; $p < 0,001$)	ND
ATC N05	1,79 (1,15-2,76; $p=0,009$)	ND
ATC N06	2,06 (1,23-3,44; $p=0,006$)	ND

VARICES SUBLINGUALES		
≥60 años	1,65 (1,16-2,36; p=0,006)	NAS
Alcohol	1,66 (1,14-2,43; p=0,008)	1,59 (1,07-2,35; p=0,020)
Alergias	1,72 (1,07-2,72; p=0,024)	NAS
Enfermedades	2,38 (1,62-3,56; p<0,001)	1,71 (1,10-2,68; p=0,019)
Cardiovasculares	1,85 (1,27-2,68; p=0,001)	ND
Hipertensión arterial	2,17 (1,44-3,25; p<0,001)	1,64 (1,05-2,58; p=0,031)
Insuficiencia cardiaca	2,19 (1,00-4,60; p=0,042)	NAS
Medicación	2,37 (1,62-3,51; p<0,001)	NAS
ATC A	1,59 (1,03-2,43; p=0,032)	NAS
ATC B	1,71 (1,00-2,88; p=0,045)	NAS
ATC C	2,00 (1,38-2,89; p<0,001)	NAS
ATC M	2,35 (1,31-4,15; p=0,004)	1,85 (1,01-3,36; p=0,044)
ATC N	1,60 (1,07-2,35; p=0,019)	NAS
ATC R	2,92 (1,38-6,14; p=0,005)	NAS
ATC C09	1,99 (1,24-3,17; p=0,004)	ND
ATC C10	1,62 (1,02-2,53; p=0,038)	ND
ATC N06	1,98 (1,16-3,34; p=0,011)	ND
LENGUA SABURRAL		
Tabaco	2,02 (1,17-3,38; p=0,009)	2,01 (1,15-3,46; p=0,013)
Alcohol	1,77 (1,06-2,90; p=0,025)	NAS
Alergias	1,92 (1,04-3,41; p=0,030)	NAS
Enfermedades	2,38 (1,39-4,24; p=0,002)	2,32 (1,35-4,16; p=0,003)
Medicación	2,17 (1,29-3,78; p=0,005)	NAS
ATC C10	1,99 (1,10-3,46; p=0,018)	ND
LENGUA DENTADA		
Alcohol	1,72 (1,01-2,88; p=0,042)	NAS
Prótesis	0,34 (0,14-0,70; p=0,008)	0,31 (0,12-0,65; p=0,004)
Enfermedades	2,22 (1,28-4,04; p=0,006)	2,88 (1,63-5,33; p<0,001)
Ansiedad/depresión	NAS	0,33 (0,10-0,87; p=0,043)
ATC C10	1,93 (1,04-3,43; p=0,030)	ND
LENGUA VELLOSA		
≥60 años	2,75 (1,23-6,75; p=0,018)	3,29 (1,44-8,25; p=0,007)
Tabaco	2,40 (1,04-5,28; p=0,033)	3,03 (1,28-6,85; p=0,009)
ATC C	2,27 (1,04-4,96; p=0,037)	NAS
ATC A02	3,07 (1,17-7,23; p=0,014)	ND
ATC C10	2,82 (1,18-6,32; p=0,014)	ND
GLOSITIS ROMBOIDAL MEDIA		
Tabaco	37,55 (6,97-695,55; p=0,001)	40,56 (7,31-760,41; p=0,001)

TABLA 6. Asociaciones estadísticamente significativas ($p<0,05$) según los modelos logit. (Abreviaturas: ATC A = tracto alimentario y metabolismo; ATC A02 = agentes para el tratamiento de alteraciones causadas por ácidos; ATC A10 = antidiabéticos; ATC B = sangre y órganos hematopoyéticos; ATC C = Sistema cardiovascular; ATC C09 = agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina; ATC C10 = hipolipemiantes; ATC H = preparados sistémicos hormonales, excluyendo hormonas sexuales e insulinas; ATC M = sistema musculoesquelético; ATC N = sistema nervioso; ATC N05 = psicodélicos; ATC N06 = psicoanalépticos; ATC R = sistema respiratorio; NAS = no asociación significativa; ND = no disponible).

El modelo multivariante así obtenido reveló una asociación entre la presencia de lesiones linguales y el hábito tabáquico (OR 1,79; IC 95% 1,19-2,71; $p=0,005$), el padecimiento de

alergias (OR 2,06; IC 95% 1,27-3,41; $p=0,004$) y de enfermedades (OR 2,15; 1,41-3,29; $p<0,001$), así como con la ingesta de fármacos cardiovasculares (OR 1,60; IC 95% 1,05-2,47; $p=0,031$) y de aquellos que actúan sobre el sistema nervioso (OR 1,81; IC 95% 1,07-3,12; $p=0,028$).

La lengua vellosa fue la única lesión asociada a una mayor edad (OR 3,29; IC 95% 1,44-8,25; $p=0,007$) y la lengua dentada resultó asociada de forma inversa con el uso de prótesis removible (OR 0,31; IC 95% 0,12-0,65; $p=0,004$).

La lengua fisurada y las varices se asociaron al consumo de alcohol (OR 2,19; IC 95% 1,51-3,20; $p<0,001$ y OR 1,59; IC 95% 1,07-2,35; $p=0,020$, respectivamente), mientras que la lengua saburral, la lengua vellosa y la GRM lo hicieron con el consumo de tabaco, con unas OR de 2,01 (IC 95% 1,15-3,46; $p=0,013$); 3,03 (IC 95% 1,28-6,85; $p=0,009$) y 40,56 (IC 95% 7,31-760,41; $p=0,001$).

Las varices sublinguales, la lengua saburral y la lengua dentada se relacionaron con la ocurrencia de enfermedades, obteniéndose unas OR de 1,71 (IC 95% 1,10-2,68; $p=0,019$); 2,32 (IC 95% 1,35-4,16; $p=0,003$) y 2,88 (IC 95% 1,63-5,33; $p<0,001$). Asimismo, las varices también mostraron asociación con la existencia de hipertensión arterial (OR 1,64; IC 95% 1,05-2,58; $p=0,031$). Por otra parte, la lengua fisurada resultó asociada con el asma (OR 3,03; IC 95% 1,08-8,92; $p=0,037$) y la lengua dentada exhibió una relación inversa con la ansiedad/depresión (OR 0,33; IC 95% 0,10-0,87; $p=0,043$).

En cuanto al consumo general de medicación, solo la lengua fisurada resultó asociada a esta variable (OR 1,72; IC 95% 1,07-2,76; $p=0,026$). Esta lesión lingual también manifestó una asociación con los fármacos que actúan sobre el tracto alimentario y el metabolismo (ATC A) (OR 1,82; IC 95% 1,15-2,89; $p=0,011$). Por su parte, las varices sublinguales revelaron una asociación con los fármacos que actúan sobre el sistema musculoesquelético (ATC M) (OR 1,85, IC 95% 1,01-3,36; $p=0,044$).

La lengua geográfica no se asoció a ningún factor analizado.

Las características de la población a estudio tras la aplicación del PSM para el ajuste del género, edad, tabaco y alcohol, se señalan en la tabla 7. Como se puede observar, las diferencias estadísticamente significativas que existían entre los dos grupos desaparecen tras la aplicación del PSM y, ambos grupos (casos y controles), quedan compuestos por 276 individuos cada uno.

La tabla 8 muestra los resultados significativos de los modelos logit tras la aplicación del PSM.

	Grupo con lesiones linguales	Grupo sin lesiones linguales	p
n	276	276	-
Mujeres	132 (47,8)	131 (47,5)	1,000
≥60 años	226 (81,9)	215 (77,9)	0,288
Tabaco	63 (22,8)	50 (18,1)	0,206
Alcohol	67 (24,3)	59 (21,4)	0,478

TABLA 7. Características de la población a estudio tras el *propensity score-matching* (PSM).

MUESTRA PSM		
	UNIVARIANTE OR (IC 95%; valor p)	MULTIVARIANTE OR (IC 95%; valor p)
LESIONES LINGUALES		
Alergias	2,56 (1,56-4,30; p<0,001)	2,13 (1,27-3,66; p=0,005)
Enfermedades Cardiovasculares	3,47 (2,44-4,99; p<0,001)	2,14 (1,19-3,85; p=0,011)
Endocrinas	1,96 (1,35-2,86; p<0,001)	ND
Reumatológicas	1,99 (1,24-3,26; p=0,005)	ND
Hipertensión arterial	2,58 (1,32-5,36; p=0,007)	ND
Alteraciones tiroideas	1,86 (1,22-2,86; p=0,004)	NAS
Diabetes mellitus	2,21 (1,22-4,14; p=0,010)	NAS
Medicación	2,39 (1,21-4,98; p=0,015)	NAS
ATC A	3,37 (2,37-4,83; p<0,001)	1,99 (1,11-3,57; p=0,021)
ATC B	2,49 (1,59-3,99; p<0,001)	NAS
ATC C	2,43 (1,36-4,53; p=0,004)	NAS
ATC H	2,51 (1,72-3,68; p<0,001)	NAS
ATC M	1,96 (1,11-3,59; p=0,024)	NAS
ATC N	2,11 (1,10-4,22; p=0,027)	NAS
ATC R	2,15 (1,46-3,20; p<0,001)	NAS
ATC A10	3,11 (1,19-9,69; p=0,030)	NAS
ATC C09	2,29 (1,13-4,96; p=0,027)	ND
ATC C10	1,97 (1,19-3,33; p=0,009)	ND
ATC N05	3,12 (1,89-5,30; p<0,001)	ND
ATC N06	1,91 (1,22-3,04; p=0,005)	ND
	2,66 (1,49-4,92; p=0,001)	ND
LENGUA FISURADA		
Enfermedades	2,06 (1,39-3,11; p<0,001)	NAS
Endocrinas	1,64 (1,00-2,66; p=0,047)	ND
Diabetes mellitus	2,98 (1,54-5,79; p=0,001)	NAS
Insuficiencia cardiaca	2,44 (1,00-5,92; p=0,046)	NAS
Medicación	2,52 (1,69-3,82; p<0,001)	1,87 (1,20-2,94; p=0,006)
ATC A	3,01 (1,92-4,72; p<0,001)	2,31 (1,42-3,79; p=0,001)
ATC B	2,19 (1,23-3,85; p=0,007)	NAS
ATC C	1,98 (1,34-2,93; p=0,001)	NAS
ATC N	1,85 (1,23-2,77; p=0,003)	NAS
ATC R	2,69 (1,08-6,70; p=0,030)	NAS
ATC A02	1,82 (1,03-3,18; p=0,037)	ND
ATC A10	2,97 (1,48-5,97; p=0,002)	ND
ATC C10	2,22 (1,37-3,59; p=0,001)	ND
ATC N05	1,75 (1,10-2,78; p=0,018)	ND
ATC N06	2,14 (1,22-3,73; p=0,007)	ND

VARICES SUBLINGUALES		
≥60 años	1,59 (1,07-2,36; p=0,021)	NAS
Alergias	1,97 (1,18-3,24; p=0,008)	1,73 (1,02-2,88; p=0,037)
Enfermedades	2,42 (1,58-3,77; p<0,001)	NAS
Cardiovasculares	1,80 (1,19-2,72; p=0,005)	ND
Hipertensión arterial	2,00 (1,27-3,13; p=0,003)	NAS
Medicación	2,58 (1,69-4,03; p<0,001)	2,42 (1,58-3,80; p<0,001)
ATC A	1,64 (1,01-2,61; p=0,042)	NAS
ATC C	1,79 (1,19-2,70; p=0,005)	NAS
ATC M	2,31 (1,19-4,40; p=0,012)	NAS
ATC R	2,69 (1,06-6,65; p=0,032)	NAS
LENGUA SABURRAL		
Tabaco	1,98 (1,09-3,49; p=0,020)	2,05 (1,12-3,63; p=0,016)
Enfermedades	2,39 (1,33-4,52; p=0,005)	2,44 (1,36-4,64; p=0,004)
Medicación	2,11 (1,20-3,87; p=0,012)	NAS
LENGUA DENTADA		
Prótesis	0,36 (0,14-0,81; p=0,023)	NAS
Enfermedades	NAS	2,70 (1,42-5,30; p=0,003)
LENGUA VELLOSA		
≥60 años	NAS	3,82 (1,53-10,47; p=0,005)
Tabaco	3,45 (1,42-8,23; p=0,005)	3,77 (1,52-9,22; p=0,004)
ATC C	2,42 (1,02-5,76; p=0,043)	NAS
ATC C10	4,20 (1,68-10,08; p=0,001)	ND
GLOSITIS ROMBOIDAL MEDIA		
Tabaco	24,56 (4,14-466,45; p=0,003)	40,49 (5,84-860,43; p=0,002)
Hipertensión arterial	5,46 (1,19-28,05; p=0,028)	5,85 (1,08-34,18; p=0,038)

TABLA 8. Asociaciones estadísticamente significativas ($p<0,05$) según los modelos logit tras la aplicación del PSM (*propensity score-matching*). (Abreviaturas: ATC A = tracto alimentario y metabolismo; ATC A02 = agentes para el tratamiento de alteraciones causadas por ácidos; ATC A10 = antidiabéticos; ATC B = sangre y órganos hematopoyéticos; ATC C = Sistema cardiovascular; ATC C09 = agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina; ATC C10 = hipolipemiantes; ATC H = preparados sistémicos hormonales, excluyendo hormonas sexuales e insulinas; ATC M = sistema musculoesquelético; ATC N = sistema nervioso; ATC N05 = psicodélicos; ATC N06 = psicoanalépticos; ATC R = sistema respiratorio; NAS = no asociación significativa; ND = no disponible).

Considerando los resultados del modelo multivariante tras la aplicación del PSM, la presencia de patología lingual estuvo asociada de forma estadísticamente significativa a la alergia (OR 2,13; IC 95% 1,27-3,66; $p=0,005$), enfermedades sistémicas (OR 2,14; IC 95% 1,19-3,85; $p=0,011$) y consumo general de fármacos (OR 1,99; IC 95% 1,11-3,57; $p=0,021$).

La lengua vellosa fue más frecuente en pacientes en edad igual o superior a 60 años (OR 3,82; IC 95% 1,53-10,47; $p=0,005$), y con hábito tabáquico (OR 3,77; IC 95% 1,52-9,22; $p=0,004$). También la lengua saburral y la GRM estuvieron asociadas de forma estadísticamente significativa al hábito tabáquico (OR 2,05; IC 95% 1,12-3,63; $p=0,016$ y OR 40,49; IC 95% 5,84-860,43; $p=0,002$, respectivamente). En pacientes con las varices linguales fue más prevalente la presencia de alergias (OR 1,73; IC 95% 1,02-2,88; $p=0,037$).

La lengua dentada y la saburral mostraron asociación con las enfermedades sistémicas (OR 2,70; IC 95% 1,42-5,30; $p=0,003$ y OR 2,44; IC 95% 1,36-4,64; $p=0,004$, respectivamente), y la GRM con la hipertensión arterial (OR 5,85; IC 95% 1,08-34,18; $p=0,038$).

La lengua fisurada y las varices sublinguales estuvieron asociadas al consumo de fármacos (OR 1,87; IC 95% 1,20-2,94; $p=0,006$ y OR 2,42; IC 95% 1,58-3,80; $p<0,001$, respectivamente). La lengua fisurada también se relacionó con la ingesta de fármacos que actúan sobre el tracto alimentario y el metabolismo (OR 2,31; IC 95% 1,42-3,79; $p=0,001$).

Por el contrario, la lengua geográfica no resultó significativamente asociada a ningún factor analizado.

6. DISCUSIÓN

Este trabajo de investigación ha puesto de manifiesto que la patología lingual se asocia a la existencia de alergias (OR=2,13), enfermedades sistémicas (OR=2,14) y la ingesta de fármacos (OR=1,99).

Mediante la aplicación del PSM, para minimizar el potencial de sesgo en la selección de los pacientes, en relación con la edad, el género, y hábitos de tabaco y alcohol, se ha acotado la afectación de las enfermedades sistémicas y el tratamiento con fármacos crónicos en diferentes patologías linguales.

En la literatura, el género del paciente ha sido un factor relacionado a la patología lingual, reflejando unos estudios que en el género masculino preponderan la lengua fisurada (36,38,44,58,68) y la vellosa (36,38,44,66), mientras que en otros estudios las lesiones linguales predominan en mujeres (49), citándose algunas lesiones como la lengua dentada (38), o la propia lengua fisurada (124).

En esta investigación hemos podido ratificar, como previamente se ha señalado de forma analítica en algunas investigaciones llevadas a cabo en la India (50), Turquía (72,73) o Estados Unidos (81), que el género no es un factor determinante en la manifestación de la patología lingual.

El factor edad solo se ha asociado con la lengua vellosa en los pacientes mayores de 60 años, aportando una OR muy similar a la descrita por Mumcu *et al.* (73) en Turquía, (OR=3,82 y OR=3,5, respectivamente). Los resultados no apoyan, por tanto, la relación entre el incremento de la edad y el desarrollo de las varices sublinguales (46,63,73,299) o de la lengua fisurada (58,66).

De acuerdo con los análisis multivariantes el hábito tabáquico se ha asociado a lengua saburral y a lengua vellosa (36,44), duplicando la probabilidad de la lengua saburral y triplicando la de la lengua vellosa. Estudios como los realizados por Salonen *et al.* (79), Motallebnejad *et al.* (38) y Avcu y Kanli (36) habían puesto de manifiesto previamente que estas lesiones son significativamente más frecuentes en fumadores y/o grandes fumadores.

Al comparar los resultados, el OR de la lengua saburral (OR=2,05) dista del aportado por Campisi y Margiotta (228) (OR=8,08), ajustado a la edad. En el caso de la lengua vellosa, el OR obtenido (OR=3,77), fue inferior al del estudio multivariante contemplado para la lengua saburral/vellosa por Tortorici *et al.* (83), (OR=4,8) e igualmente dista del señalado por Mumcu *et al.* (73), (OR=9,3). Así, aunque la lengua saburral y la lengua vellosa sean consideradas de etiología multifactorial (301), el efecto del tabaco está presente, si bien, su impacto en esta investigación fue menor que en estudios previos.

La GRM ha estado fuertemente asociada al tabaco (OR=40,49). Esta relación entre el hábito tabáquico y la GRM ya había sido sugerida con anterioridad, indicando en la muestra de Arendorf y Walker (277), que el 85% de los pacientes eran fumadores y en el estudio de Mehta *et al.* (281), sobre consumidores de *bidi*, que los individuos que abandonan este hábito, la GRM revierte.

Otro hábito mencionado en la literatura en relación con la GRM es el alcohol. Pentenero *et al.* (75), sobre una muestra de 4098 adultos voluntarios del área de Turín, asociaron de manera estadísticamente significativa el consumo de alcohol con la presencia de esta lesión (OR=2,69). No obstante, esto no se ha corroborado en el presente trabajo de investigación.

Por otra parte, aunque en el análisis multivariante a partir de la muestra completa, el alcohol ha estado asociado a la lengua fisurada y a las varices sublinguales, una vez aplicado el PSM esta asociación desapareció.

La utilización de prótesis removible se presentó como inversamente asociada con la lengua dentada en el modelo multivariante original, pero se desestimó en el modelo tras el PSM. La relación de las prótesis con las varices ha sido manifestada previamente en investigaciones (46,299). Sin embargo, al igual que Mumcu *et al.* (73) y García-Pola *et al.* (60) no hemos constatado esta asociación.

Los antecedentes de alergias han supuesto un incremento del riesgo para las varices sublinguales (OR=1,73). El estudio de las alergias en relación con esta lesión no ha sido referenciado con anterioridad en la literatura, lo que impide establecer comparaciones.

Adicionalmente, se ha descartado la asociación entre las alergias y la lengua geográfica, en consonancia con el estudio de Shulman y Carpenter (81). Estos autores, evaluaron 16833 adultos estadounidenses, de los que el 1,8% manifestaba lengua geográfica y mediante análisis de regresión logística revelaron una ausencia de asociación con las alergias. Por el contrario, Miloglu *et al.* (72), analizaron 7619 pacientes turcos de los que el 1,5% presentaban lengua geográfica y su análisis multivariante sí asoció esta lesión a la historia de alergia o atopia (OR=6,5). En la misma línea, Honarmand *et al.*, evaluaron 2000 pacientes iraníes, hallando una frecuencia estadísticamente mayor de alergias en los sujetos con esta lesión (65).

A pesar de las asociaciones de las enfermedades y de los fármacos analizados en la patología lingual, en el modelo multivariante tras la aplicación del PSM proporcionado en nuestra investigación han sido poco relevantes, destacando las enfermedades como factor de riesgo de la lengua saburral (OR=2,44) y de la lengua dentada (OR=2,70).

En el estudio de Bhattacharya *et al.* (50), sobre una muestra de 1360 pacientes en la India, y en el realizado por Kaplan y Moskona sobre 298 pacientes geriátricos, no se observó una relación entre la presencia de enfermedades y la patología lingual. Tampoco Vörös-Balog *et al.* (42), sobre una muestra compuesta por 1017 niños de 1 a 14 años. Sin embargo, la asociación de las enfermedades crónicas como factor concomitante en la patología lingual ha sido descrita por Majorana *et al.* (40) entre la población infantil de 0 a 12 años, aportando un OR muy similar al presentado en nuestra muestra (OR=2,23 vs OR=2,14).

En el estudio de Dafar *et al.* (137), la lengua geográfica se asoció con la hipertensión (OR=1,7). Sin embargo, nuestros hallazgos corroboran los observados por Shulman y Carpenter (81) y Miloglu *et al.* (72) determinando que la lengua geográfica no se asocia de forma significativa con enfermedades psicológicas, diabetes u otras enfermedades.

Aunque en el primer modelo multivariante la lengua dentada mostró una asociación inversa con la ansiedad/depresión (OR=0,33), este resultado no se corroboró en tras el PSM. En la literatura, la influencia sobre esta lesión de los factores psicológicos/psiquiátricos no está clara (213,220).

En el análisis univariante a partir de la muestra completa la lengua fisurada ha sido la patología más frecuentemente asociada a enfermedades como, la diabetes, previamente descrita por Koay *et al.* (68), las enfermedades cardiovasculares y respiratorias, así como también entre ellas la hipertensión, la insuficiencia cardiaca, y el asma. Concretamente el asma, fue asociado a una mayor probabilidad de lengua fisurada en el primer modelo multivariante. Si bien, tras la aplicación del PSM esta asociación desapareció al obtener la muestra PSM ajustada para sexo, edad, tabaco y alcohol.

Los individuos con varices sublinguales presentaron una frecuencia estadísticamente mayor de enfermedad cardiovascular e hipertensión arterial, reflejándose en el análisis multivariante con la muestra completa que la hipertensión arterial aumenta la probabilidad de ocurrencia de esta lesión, con una OR de 1,64. Estos resultados están en concordancia con estudios previos (46,63,124,299). Los dos estudios previos que aportaron la OR de asociación entre varices e hipertensión son los realizados por Akkaya *et al.* (299) y por Hedström *et al.* (63), quienes obtuvieron unas OR de 2,30 y 2,25, respectivamente. Sin embargo, la ausencia de corroboración en nuestra investigación tras la aplicación del PSM revela los posibles factores de confusión presentes en los resultados de los estudios llevados a cabo con anterioridad.

La única enfermedad asociada en el modelo final PSM ha sido la hipertensión, presente en la GRM, observación que no ha podido ser contrastada con otros estudios.

En cuanto al consumo de fármacos, se ha manifestado asociado a las varices sublinguales (OR=2,42) y a la lengua fisurada (OR=1,87), como también han estado relacionados con la lengua fisurada los fármacos del grupo ATC A (agentes que actúan sobre el tracto alimentario y el metabolismo) (OR=2,31). Lynge Pedersen *et al.* (124), sobre una muestra danesa de avanzada edad, observaron que también eran más prevalentes las varices sublinguales en los pacientes que tomaban diariamente medicación, y, Jahanbani *et al.* (66), entre la población iraní encontraron que los pacientes con lengua fisurada mostraban un riesgo del doble, en cuanto al uso de medicación, al ser comparados con los que no tomaban medicación, siendo este resultado ajustado a la edad y al género.

La asociación entre las varices y los fármacos que actúan en el sistema musculoesquelético en el análisis multivariante desapareció tras el PSM, una vez más poniendo de manifiesto los posibles factores de confusión.

No obstante, el hallazgo de Lynge Pedersen *et al.* (124) de una asociación entre las varices sublinguales y la medicación cardiovascular (OR=1,6) no fue confirmado.

Aunque en la literatura la lengua vellosa se ha relacionado con la ingesta de numerosos fármacos (236), los resultados de los análisis multivariantes no arrojaron una asociación con esta variable.

Las aportaciones destacadas de esta investigación se argumentan en la amplia muestra de pacientes, especialmente de aquellos con lengua fisurada y varices sublinguales.

A pesar de ello, se presentan algunas limitaciones debidas al reducido número de determinadas patologías, como la GRM, y al amplio rango de su OR en relación con el hábito tabáquico.

Finalmente, debe tenerse en consideración que, si bien la aplicación del PSM reduce el tamaño muestral, su aplicación proporciona una disminución de la posibilidad de introducción de factores de confusión, lo que refuerza la calidad del análisis de la investigación.

7. CONCLUSIONES

La constatación mediante el análisis *propensity score matching* de una mayor asociación de la patología lingual a las enfermedades sistémicas, las alergias y los tratamientos farmacológicos incluidos en esta investigación, rechaza la hipótesis nula propuesta.

Atendiendo a los objetivos del estudio y asumiendo las limitaciones del mismo, las conclusiones del presente estudio son las siguientes:

1.- Los registros del dominio de la mayor edad en pacientes con lengua vellosa, y, de los hábitos tóxicos, especialmente el tabáquico, determinantes en la manifestación de la lengua saburral, vellosa, y glositis romboidal media, determinaría establecer los hábitos preventivos específicos, e impulsar el abandono de esta práctica.

2.- La mayor presencia de alergias en pacientes con varices sublinguales, de la hipertensión en la glositis romboidal media, y de los tratamientos que actúan sobre el tracto alimentario y el metabolismo en la lengua fisurada, son aportaciones que proporcionarían el punto de partida de nuevos estudios que corroboren su asociación.

3.- En base a los resultados principales recogidos, que señalan que los pacientes con patología lingual tienen una mayor probabilidad de presentar antecedentes de alergias (OR=2,13), padecer enfermedades sistémicas (OR=2,14) y consumir fármacos (OR=1,99), podría apuntar a la lengua como órgano de afectación topográfica. Sin embargo, la ausencia de relación de forma individual, tanto por parte de cada enfermedad sistémica, o de sus tratamientos, como de las enfermedades propias de la lengua, abogaría en favor de realizar inéditos estudios con mayor tamaño muestral.

8. REFERENCIAS

1. Miller JL, Watkin KL, Chen MF. Muscle, adipose, and connective tissue variations in intrinsic musculature of the adult human tongue. *J Speech Lang Hear Res.* 2002;45(1):51–65.
2. Järvinen J, Kullaa-Mikkonen A, Pesonen E. Histoquantitative study of inflamed tongue mucosa. *Eur J Oral Sci.* 1991;99(5):424–30.
3. Kullaa-Mikkonen A, Sorvari TE. A scanning electron microscopic study of the dorsal surface of the human tongue. *Acta Anat (Basel).* 1985;123(2):114–20.
4. Toyoda M, Sakita S, Kagoura M, Morohashi M. Electron microscopic characterization of filiform papillae in the normal human tongue. *Arch Histol Cytol.* 1998;61(3):253–68.
5. Miller IJ Jr. Variation in human fungiform taste bud densities among regions and subjects. *Anat Rec.* 1986;216(4):474–82.
6. Fischer ME, Cruickshanks KJ, Schubert CR, Pinto A, Klein R, Pankratz N, et al. Factors related to fungiform papillae density: the beaver dam offspring study. *Chem Senses.* 2013;38(8):669–77.
7. Zdilla MJ, Gibson LN, Hunt AJ. Sexual dimorphism of human vallate papillae: an in vivo study of normative morphology. *Folia Morphol (Warsz).* 2015;74(2):245–51.
8. Riva FT, Cossu M, Lantini MS, Riva A. Fine structure of human deep posterior lingual glands. *J Anat.* 1985;142:103–15.
9. Riva A, Loffredo F, Puxeddu R, Testa Riva F. A scanning and transmission electron microscope study of the human minor salivary glands. *Arch Oral Biol.* 1999;44 Suppl 1:S27–31.
10. Kobayashi K, Kumakura M, Yoshimura K, Takahashi M, Zeng JH, Kageyama I, et al. Comparative morphological studies on the stereo structure of the lingual papillae of selected primates using scanning electron microscopy. *Ann Anat.* 2004;186(5–6):525–30.
11. Svejda J, Janota M. Scanning electron microscopy of the papillae foliatae of the human tongue. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1974;37(2):208–16.
12. Suzuki T. Cellular mechanisms in taste buds. *Bull Tokyo Dent Coll.* 2007;48(4):151–61.
13. Cheng LH, Robinson PP. The distribution of fungiform papillae and taste buds on the human tongue. *Arch Oral Biol.* 1991;36(8):583–9.
14. Arvidson K. Location and variation in number of taste buds in human fungiform papillae. *Scand J Dent Res.* 1979;87(6):435–42.
15. Miller IJ Jr, Reedy FE Jr. Variations in human taste bud density and taste intensity perception. *Physiol Behav.* 1990;47(6):1213–9.
16. Arvidson K, Friberg U. Human taste: response and taste bud number in fungiform papillae. *Science.* 1980;209(4458):807–8.
17. Mochizuki Y. Studies on the Papilla Foliata of Japanese. 2. The number of taste buds. *Okajimas Folia Anat Jpn.* 1939;18(4–5):355–69.
18. Arey LB, Tremaine MJ, Monzingo FL. The numerical and topographical relations of taste buds to human circumvallate papillae throughout the life span. *Anat Rec.* 1935;64(1):9–25.

19. Tandler B, Pinkstaff CA, Riva A. Ultrastructure and histochemistry of human anterior lingual salivary glands (glands of Blandin and Nuhn). *Anat Rec.* 1994;240(2):167–77.
20. Sugerma PB, Savage NW, Young WG. Mucocele of the anterior lingual salivary glands (glands of Blandin and Nuhn): report of 5 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;90(4):478–82.
21. Abd-El-Malek S. Observations on the morphology of the human tongue. *J Anat.* 1939;73(Pt 2):201-210.3.
22. Sanders I, Mu L. A three-dimensional atlas of human tongue muscles: Human tongue muscles. *Anat Rec (Hoboken).* 2013;296(7):1102–14.
23. Touré G, Vacher C. Anatomic study of tongue architecture based on fetal histological sections. *Surg Radiol Anat.* 2006;28(6):547–52.
24. Ogata S, Mine K, Tamatsu Y, Shimada K. Morphological study of the human chondroglossus muscle in Japanese. *Ann Anat.* 2002;184(5):493–9.
25. Sakamoto Y. Structural arrangement of the intrinsic muscles of the tongue and their relationships with the extrinsic muscles. *Surg Radiol Anat.* 2018;40(6):681–8.
26. Sakamoto Y. Configuration of the extrinsic muscles of the tongue and their spatial interrelationships. *Surg Radiol Anat.* 2017;39(5):497–506.
27. Parada C, Han D, Chai Y. Molecular and cellular regulatory mechanisms of tongue myogenesis. *J Dent Res.* 2012;91(6):528–35.
28. Cobourne MT, Iseki S, Birjandi AA, Adel Al-Lami H, Thauvin-Robinet C, Xavier GM, et al. How to make a tongue: Cellular and molecular regulation of muscle and connective tissue formation during mammalian tongue development. *Semin Cell Dev Biol.* 2019;91:45–54.
29. van der Waal I, Pindborg JJ. Diseases of the tongue. Chicago: Quintessence Publishing; 1986.
30. Seki S, Sumida K, Yamashita K, Baba O, Kitamura S. Gross anatomical classification of the courses of the human lingual artery. *Surg Radiol Anat.* 2017;39(2):195–203.
31. Zur KB, Mu L, Sanders I. Distribution pattern of the human lingual nerve. *Clin Anat.* 2004;17(2):88–92.
32. McManus LJ, Dawes PJD, Stringer MD. Clinical anatomy of the chorda tympani: a systematic review. *J Laryngol Otol.* 2011;125(11):1101–8.
33. Doty RL, Cummins DM, Shibanova A, Sanders I, Mu L. Lingual distribution of the human glossopharyngeal nerve. *Acta Otolaryngol.* 2009;129(1):52–6.
34. Mu L, Sanders I. Human tongue neuroanatomy: Nerve supply and motor endplates. *Clin Anat.* 2010;23(7):777–91.
35. Bouquot JE, Gundlach KK. Odd tongues: the prevalence of common tongue lesions in 23,616 white Americans over 35 years of age. *Quintessence Int.* 1986;17(11):719–30.
36. Avcu N, Kanli A. The prevalence of tongue lesions in 5150 Turkish dental outpatients: Tongue lesions in dental outpatients. *Oral Dis.* 2003;9(4):188–95.

37. Mansour Ghanaei F, Joukar F, Rabiei M, Dadashzadeh A, Kord Valeshabad A. Prevalence of oral mucosal lesions in an adult Iranian population. *Iran Red Crescent Med J.* 2013;15(7):600–4.
38. Motallebnejad M, Babaee N, Sakhdari S, Tavasoli M. An epidemiologic study of tongue lesions in 1901 Iranian dental outpatients. *J Contemp Dent Pract.* 2008;9(7):73–80.
39. Cebeci A-R-I, Gülşahi A, Kamburoglu K, Orhan B-K, Oztaş B. Prevalence and distribution of oral mucosal lesions in an adult Turkish population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009;14(6):E272-7.
40. Majorana A, Bardellini E, Flocchini P, Amadori F, Conti G, Campus G. Oral mucosal lesions in children from 0 to 12 years old: ten years' experience. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;110(1):e13-8.
41. Kullaa-Mikkonen A, Mikkonen M, Kotilainen R. Prevalence of different morphologic forms of the human tongue in young Finns. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1982;53(2):152–6.
42. Vörös-Balog T, Vincze N, Bánóczy J. Prevalence of tongue lesions in Hungarian children: Tongue lesions in children. *Oral Dis.* 2003;9(2):84–7.
43. Aboyans V, Ghaemmaghami A. The incidence of fissured tongue among 4,009 Iranian dental outpatients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1973;36(1):34–8.
44. Al-Maweri SA, Alaizari NA, Al-Sufyani GA. Oral mucosal lesions and their association with tobacco use and qat chewing among Yemeni dental patients. *J Clin Exp Dent.* 2014;6(5):e460-6.
45. Al-Mobeeriek A, AlDosari AM. Prevalence of oral lesions among Saudi dental patients. *Ann Saudi Med.* 2009;29(5):365–8.
46. Al-Shayyab MH, Baqain ZH. Sublingual varices in relation to smoking, cardiovascular diseases, denture wearing, and consuming vitamin rich foods. *Saudi Med J.* 2015;36(3):310–5.
47. Axéll T. A prevalence study of oral mucosal lesions in an adult Swedish population. *Odontol Revy Suppl.* 1976;36:1–103.
48. Axéll T, Zain RB, Siwamogstham P, Tantiniran D, Thampipit J. Prevalence of oral soft tissue lesions in out-patients at two Malaysian and Thai dental schools. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1990;18(2):95–9.
49. Bánóczy J, Rigó O, Albrecht M. Prevalence study of tongue lesions in a Hungarian population. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1993;21(4):224–6.
50. Bhattacharya PT, Sinha R, Pal S. Prevalence and subjective knowledge of tongue lesions in an Indian population. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2016;6(2):124–8.
51. Chiang M-L, Hsieh Y-J, Tseng Y-L, Lin J-R, Chiang C-P. Oral mucosal lesions and developmental anomalies in dental patients of a teaching hospital in Northern Taiwan. *J Dent Sci.* 2014;9(1):69–77.
52. Darwazeh AMG, Almelaiah AA. Tongue lesions in a Jordanian population. Prevalence, symptoms, subject s knowledge and treatment provided. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011;e745–9.

53. Darwazeh AM, Pillai K. Prevalence of tongue lesions in 1013 Jordanian dental outpatients. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1993;21(5):323–4.
54. dos Santos PJB, Bessa CFN, de Aguiar MCF, do Carmo MAV. Cross-sectional study of oral mucosal conditions among a central Amazonian Indian community, Brazil. *J Oral Pathol Med.* 2004;33(1):7–12.
55. Ettinger RL, Manderson RD. A clinical study of sublingual varices. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1974;38(4):540–5.
56. Farman AG, van Wyk CW, Staz J, Hugo M, Dreyer WP. Central papillary atrophy of the tongue. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1977;43(1):48–58.
57. Farman AG, van Wyk CW, Dreyer WP, Staz J, Thomas CJ, Louw JH, et al. Central papillary atrophy of the tongue and denture stomatitis. *J Prosthet Dent.* 1978;40(3):253–6.
58. Feil ND, Filippi A. Frequency of fissured tongue (*lingua plicata*) as a function of age. *Swiss Dent J.* 2016;126(10):886–97.
59. Feng J, Zhou Z, Shen X, Wang Y, Shi L, Wang Y, et al. Prevalence and distribution of oral mucosal lesions: a cross-sectional study in Shanghai, China. *J Oral Pathol Med.* 2015;44(7):490–4.
60. García-Pola Vallejo MJ, Martínez Díaz-Canel AI, García Martín JM, González García M. Risk factors for oral soft tissue lesions in an adult Spanish population. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2002;30(4):277–85.
61. Goregen M, Miloglu O, Buyukkurt MC, Caglayan F, Aktas AE. Median rhomboid glossitis: a clinical and microbiological study. *Eur J Dent.* 2011;5(4):367–72.
62. Halperin V, Kolas S, Jefferis KR, Huddleston SO, Robinson HB. The occurrence of Fordyce spots, benign migratory glossitis, median rhomboid glossitis, and fissured tongue in 2,478 dental patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1953;6(9):1072–7.
63. Hedström L, Albrektsson M, Bergh H. Is there a connection between sublingual varices and hypertension? *BMC Oral Health.* 2015;15(1):78.
64. Hedström L, Bergh H. Sublingual varices in relation to smoking and cardiovascular diseases. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2010;48(2):136–8.
65. Honarmand M, Farhad Mollashahi L, Shirzaiy M, Sehatpour M. Geographic tongue and associated risk factors among Iranian dental patients. *Iran J Public Health.* 2013;42(2):215–9.
66. Jahanbani J, Sandvik L, Lyberg T, Ahlfors E. Evaluation of oral mucosal lesions in 598 referred Iranian patients. *Open Dent J.* 2009;3(1):42–7.
67. Kansky AA, Didanovic V, Dovsak T, Brzak BL, Pelivan I, Terlevic D. Epidemiology of oral mucosal lesions in Slovenia. *Radiol Oncol.* 2018;52(3):263–6.
68. Koay CL, Lim JA, Siar CH. The prevalence of tongue lesions in Malaysian dental outpatients from the Klang Valley area: Tongue lesions in Malaysians. *Oral Dis.* 2011;17(2):210–6.
69. Kovac-Kovacic M, Skaleric U. The prevalence of oral mucosal lesions in a population in Ljubljana, Slovenia: Prevalence of oral mucosal lesions in Ljubljana, Slovenia. *J Oral Pathol Med.* 2000;29(7):331–5.

70. Madjova C, Chokanov S. Oral and dental status of Bulgarian patients – a 5-year study. *J of IMAB*. 2018;24(1):1891–5.
71. Martínez-Díaz AI, García-Pola MJ. Epidemiological study of oral mucosa pathology in patients of the Oviedo School of Stomatology. *Med Oral*. 2002;7(1):4–9, 10–6.
72. Miloğlu O, Göregen M, Akgül HM, Acemoğlu H. The prevalence and risk factors associated with benign migratory glossitis lesions in 7619 Turkish dental outpatients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009;107(2):e29-33.
73. Mumcu G, Cimilli H, Sur H, Hayran O, Atalay T. Prevalence and distribution of oral lesions: a cross-sectional study in Turkey. *Oral Dis*. 2005;11(2):81–7.
74. Patil S, Kaswan S, Rahman F, Doni B. Prevalence of tongue lesions in the Indian population. *J Clin Exp Dent*. 2013;5(3):e128-32.
75. Pentenero M, Broccoletti R, Carbone M, Conrotto D, Gandolfo S. The prevalence of oral mucosal lesions in adults from the Turin area. *Oral Dis*. 2008;14(4):356–66.
76. Piquero K, Ando T, Sakurai K. Buccal mucosa ridging and tongue indentation: incidence and associated factors. *Bull Tokyo Dent Coll*. 1999;40(2):71–8.
77. Reichart PA. Oral mucosal lesions in a representative cross-sectional study of aging Germans: Oral mucosal lesions in Germans. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2000;28(5):390–8.
78. Robledo-Sierra J, Mattsson U, Svedensten T, Jontell M. The morbidity of oral mucosal lesions in an adult Swedish population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013;18(5):e766-72.
79. Salonen L, Axéll T, Helldén L. Occurrence of oral mucosal lesions, the influence of tobacco habits and an estimate of treatment time in an adult Swedish population. *J Oral Pathol Med*. 1990;19(4):170–6.
80. Schaumann BF, Peagler FD, Gorlin RJ. Minor craniofacial anomalies among a Negro population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1970;29(5):729–34.
81. Shulman JD, Carpenter WM. Prevalence and risk factors associated with geographic tongue among US adults. *Oral Dis*. 2006;12(4):381–6.
82. Sudarshan R, Sree Vijayabala G, Samata Y, Ravikiran A. Newer classification system for fissured tongue: An epidemiological approach. *J Trop Med*. 2015;2015:262079.
83. Tortorici S, Corrao S, Natoli G, Difalco P. Prevalence and distribution of oral mucosal non-malignant lesions in the western Sicilian population. *Minerva Stomatol*. 2016;65(4):191–206.
84. Vieira-Andrade RG, Zuquim Guimarães F de F, Vieira C da S, Freire STC, Ramos-Jorge ML, Fernandes AM. Oral mucosa alterations in a socioeconomically deprived region: prevalence and associated factors. *Braz Oral Res*. 2011;25(5):393–400.
85. Witkop CJ, Barros L. Oral and genetic studies of Chileans 1960. I. Oral anomalies. *Am J Phys Anthropol*. 1963;21(1):15–24.
86. Yarom N, Cantony U, Gorsky M. Prevalence of fissured tongue, geographic tongue and median rhomboid glossitis among Israeli adults of different ethnic origins. *Dermatology*. 2004;209(2):88–94.

87. Zain RB, Razak IA. Association between cigarette smoking and prevalence of oral mucosal lesions among Malaysian army personnel. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1989;17(3):148–9.
88. Amadori F, Bardellini E, Conti G, Majorana A. Oral mucosal lesions in teenagers: a cross-sectional study. *Ital J Pediatr.* 2017;43(1):50.
89. Arendorf TM, van der Ross R. Oral soft tissue lesions in a black pre-school South African population. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1996;24(4):296–7.
90. Basalamah M, Baroudi K. Prevalence of oro-dental anomalies among schoolchildren in Sana'a city, Yemen. *East Mediterr Health J.* 2016;22(1):33–8.
91. Bessa CFN, Santos PJB, Aguiar MCF, do Carmo MAV. Prevalence of oral mucosal alterations in children from 0 to 12 years old. *J Oral Pathol Med.* 2004;33(1):17–22.
92. Bezerra S, Costa I. Oral conditions in children from birth to 5 years: the findings of a children's dental program. *J Clin Pediatr Dent.* otoño de 2000;25(1):79–81.
93. Chosack A, Zadik D, Eidelman E. The prevalence of scrotal tongue and geographic tongue in 70,359 israeli school children. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1974;2(5):253–7.
94. Crivelli MR, Aguas S, Adler I, Quarracino C, Bazerque P. Influence of socioeconomic status on oral mucosa lesion prevalence in schoolchildren. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1988;16(1):58–60.
95. Garcia-Pola MJ, Garcia-Martin JM, Gonzalez-Garcia M. Prevalence of oral lesions in the 6-year-old pediatric population of Oviedo (Spain). *Med Oral.* 2002;7(3):184–91.
96. Ghose LJ, Baghdady VS. Prevalence of geographic and plicated tongue in 6090 Iraqi schoolchildren. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1982;10(4):214–6.
97. Jahanbani J, Morse DE, Alinejad H. Prevalence of oral lesions and normal variants of the oral mucosa in 12 to 15-year-old students in Tehran, Iran. *Arch Iran Med.* 2012;15(3):142–5.
98. Kataoka K, Ekuni D, Mizutani S, Tomofuji T, Azuma T, Yamane M, et al. Association between self-reported bruxism and malocclusion in university students: A cross-sectional study. *J Epidemiol.* 2015;25(6):423–30.
99. Kleinman DV, Swango PA, Pindborg JJ. Epidemiology of oral mucosal lesions in United States schoolchildren: 1986-87. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1994;22(4):243–53.
100. Meskin LH, Redman RS, Gorlin RJ. Incidence of geographic tongue among 3,668 students at the University of Minnesota. *J Dent Res.* 1963;42(3):895.
101. Morger R, Ramseier CA, Rees TD, Bürgin WB, Bornstein MM. Oral mucosal findings related to tobacco use and alcohol consumption: a study on Swiss army recruits involving self-reported and clinical data. *Oral Health Prev Dent.* 2010;8(2):143–51.
102. Parlak AH, Koybasi S, Yavuz T, Yesildal N, Anul H, Aydogan I, et al. Prevalence of oral lesions in 13- to 16-year-old students in Duzce, Turkey. *Oral Dis.* 2006;12(6):553–8.
103. Redman RS. Prevalence of geographic tongue, fissured tongue, median rhomboid glossitis, and hairy tongue among 3,611 Minnesota schoolchildren. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1970;30(3):390–5.

104. Rezaei F, Safarzadeh M, Mozafari H, Tavakoli P. Prevalence of geographic tongue and related predisposing factors in 7-18 year-old students in Kermanshah, Iran 2014. *Glob J Health Sci.* 2015;7(5):91–5.
105. Richardson ER. Incidence of geographic tongue and median rhomboid glossitis in 3,319 Negro college students. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1968;26(5):623–5.
106. Safadi RA, Shaweesh AI, Hamasha AA, Azzam R, Alazzam MF, Devang Divakar D. The significance of age group, gender and skin complexion in relation to the clinical distribution of developmental oral mucosal alterations in 5–13 year-old children. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2018;119(2):122–8.
107. Salem G, Holm SA, Fattah R, Basset S, Nasser C. Developmental oral anomalies among schoolchildren in Gizan region, Saudi Arabia. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1987;15(3):150–1.
108. Sawyer DR, Taiwo EO, Mosadomi A. Oral anomalies in Nigerian children. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1984;12(4):269–73.
109. Sedano HO. Congenital oral anomalies in argentinian children. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1975;3(2):61–3.
110. Sedano HO, Carreon Freyre I, Garza de la Garza ML, Gomar Franco CM, Grimaldo Hernandez C, Hernandez Montoya ME, et al. Clinical orodental abnormalities in Mexican children. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1989;68(3):300–11.
111. Shulman JD. Prevalence of oral mucosal lesions in children and youths in the USA. *Int J Paediatr Dent.* 2005;15(2):89–97.
112. Ugar-Cankal D, Denizci S, Hocaoglu T. Prevalence of tongue lesions among Turkish schoolchildren. *Saudi Med J.* 2005;26(12):1962–7.
113. Unur M, Bektas Kayhan K, Altop MS, Boy Metin Z, Keskin Y. The prevalence of oral mucosal lesions in children: a single center study. *J Istanb Univ Fac Dent.* 2015;49(3):29–38.
114. Vieira-Andrade RG, Martins-Júnior PA, Corrêa-Faria P, Stella PEM, Marinho SA, Marques LS, et al. Oral mucosal conditions in preschool children of low socioeconomic status: prevalence and determinant factors. *Eur J Pediatr.* 2013;172(5):675–81.
115. Vieira-Andrade RG, Martins-Júnior PA, Corrêa-Faria P, Marques LS, Paiva SM, Ramos-Jorge ML. Impact of oral mucosal conditions on oral health-related quality of life in preschool children: a hierarchical approach. *Int J Paediatr Dent.* 2015;25(2):117–26.
116. Yilmaz AE, Gorpelioglu C, Sarifakioglu E, Dogan DG, Bilici M, Celik N. Prevalence of oral mucosal lesions from birth to two years. *Niger J Clin Pract.* 2011;14(3):349–53.
117. Al-Maweri SA, Al-Jamaei AA, Al-Sufyani GA, Tarakji B, Shugaa-Addin B. Oral mucosal lesions in elderly dental patients in Sana'a, Yemen. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2015;5(Suppl 1):S12-9.
118. Corbet EF, Holmgren CJ, Philipsen HP. Oral mucosal lesions in 65-74-year-old Hong Kong Chinese. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1994;22(5):392–5.
119. Dunder N, Ilhan Kal B. Oral mucosal conditions and risk factors among elderly in a Turkish school of dentistry. *Gerontology.* 2007;53(3):165–72.

120. Espinoza I, Rojas R, Aranda W, Gamonal J. Prevalence of oral mucosal lesions in elderly people in Santiago, Chile: Prevalence of oral mucosal lesions. *J Oral Pathol Med.* 2003;32(10):571–5.
121. Jaiakittivong A, Aneksuk V, Langlais RP. Oral mucosal conditions in elderly dental patients. *Oral Dis.* 2002;8(4):218–23.
122. Kaplan I, Moskona D. A clinical survey of oral soft tissue lesions in institutionalized geriatric patients in Israel. *Gerodontology.* 1990;9(2):59–62.
123. López Jornet P, Saura Pérez M. Prevalencia de lesiones mucosas en población anciana de la Región de Murcia. *Av Odontoestomatol.* 2006;22(6):327-34
124. Lynge Pedersen AM, Nauntofte B, Smidt D, Torpet LA. Oral mucosal lesions in older people: relation to salivary secretion, systemic diseases and medications. *Oral Dis.* 2015;21(6):721–9.
125. Mozafari PM, Dalirsani Z, Delavarian Z, Amirchaghmaghi M, Shakeri MT, Esfandyari A, et al. Prevalence of oral mucosal lesions in institutionalized elderly people in Mashhad, Northeast Iran: Oral lesions in Iranian elderly people. *Gerodontology.* 2012;29(2):e930-4.
126. Nevalainen MJ, Närhi TO, Ainamo A. Oral mucosal lesions and oral hygiene habits in the home-living elderly. *J Oral Rehabil.* 1997;24(5):332–7.
127. Rabiei M, Kasemnezhad E, Masoudi rad H, Shakiba M, Pourkay H. Prevalence of oral and dental disorders in institutionalised elderly people in Rasht, Iran: Oral health in elderly. *Gerodontology.* 2010;27(3):174–7.
128. Rivera C, Droguett D, Arenas-Márquez M-J. Oral mucosal lesions in a Chilean elderly population: A retrospective study with a systematic review from thirteen countries. *J Clin Exp Dent.* 2017;9(2):e276–83.
129. Shet R, Shetty SR, Kalavathi M, Kumar MN, Yadav RD, Soumya S. A study to evaluate the frequency and association of various mucosal conditions among geriatric patients. *J Contemp Dent Pract.* 2013;14(5):904–10.
130. Taiyeb Ali TB, Razak IA, Raja Latifah RJ, Zain RB. An epidemiological survey of oral mucosal lesions among elderly Malaysians. *Gerodontology.* 1995;12(1):37–40.
131. Taiwo JO, Kolude B, Akinmoladun V. Oral mucosal lesions and temporomandibular joint impairment of elderly people in the South East Local Government Area of Ibadan. *Gerodontology.* 2009;26(3):219–24.
132. Triantos D. Intra-oral findings and general health conditions among institutionalized and non-institutionalized elderly in Greece. *J Oral Pathol Med.* 2005;34(10):577–82.
133. Hume WJ. Geographic stomatitis: a critical review. *J Dent.* 1975;3(1):25–43.
134. van der Wal N, van der Kwast WA, van Dijk E, van der Waal I. Geographic stomatitis and psoriasis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1988;17(2):106–9.
135. Cooke BE. Erythema migrans affecting the oral mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1955;8(2):164–7.
136. Picciani B, Santos V de C, Teixeira-Souza T, Izahias LM, Curty Á, Avelleira JC, et al. Investigation of the clinical features of geographic tongue: unveiling its relationship with oral psoriasis. *Int J Dermatol.* 2017;56(4):421–7.

137. Dafar A, Çevik-Aras H, Robledo-Sierra J, Mattsson U, Jontell M. Factors associated with geographic tongue and fissured tongue. *Acta Odontol Scand.* 2016;74(3):210–6.
138. Kullaa-Mikkonen A. Familial study of fissured tongue. *Eur J Oral Sci.* 1988;96(4):366–75.
139. Redman RS, Shapiro BL, Gorlin RJ. Hereditary component in the etiology of benign migratory glossitis. *Am J Hum Genet.* 1972;24(2):124–33.
140. Picciani BLS, Carneiro S, Sampaio ALB, Santos BM, Santos VCB, Gonzaga HFS, et al. A possible relationship of human leucocyte antigens with psoriasis vulgaris and geographic tongue. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(5):865–74.
141. Fenerli A, Papanicolaou S, Papanicolaou M, Laskaris G. Histocompatibility antigens and geographic tongue. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993;76(4):476–9.
142. Gonzaga HFS, Torres EA, Alchorne MMA, Gerbase-Delima M. Both psoriasis and benign migratory glossitis are associated with HLA-Cw6. *Br J Dermatol.* 1996;135(3):368–70.
143. Pogrel MA, Cram D. Intraoral findings in patients with psoriasis with a special reference to ectopic geographic tongue (erythema circinata). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1988;66(2):184–9.
144. Wysocki GP, Daley TD. Benign migratory glossitis in patients with juvenile diabetes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1987;63(1):68–70.
145. Guimarães ALS, Correia-Silva J de F, Diniz MG, Xavier GM, Horta MCR, Gomez RS. Investigation of functional gene polymorphisms: IL-1B, IL-6 and TNFA in benign migratory glossitis in Brazilian individuals: Cytokine gene polymorphisms and benign migratory glossitis. *J Oral Pathol Med.* 2007;36(9):533–7.
146. Liang J, Huang P, Li H, Zhang J, Ni C, Wang Y, et al. Mutations in IL36RN are associated with geographic tongue. *Hum Genet.* 2017;136(2):241–52.
147. Scariot R, Batista TBD, Olandoski M, Souza CM, Souza PHC, Lima AAS, et al. Host and clinical aspects in patients with benign migratory glossitis. *Arch Oral Biol.* 2017;73:259–68.
148. Alikhani M, Khalighinejad N, Ghalaiani P, Khaleghi MA, Askari E, Gorsky M. Immunologic and psychologic parameters associated with geographic tongue. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014;118(1):68–71.
149. Dafar A, Bankvall M, Garsjö V, Jontell M, Çevik-Aras H. Salivary levels of interleukin-8 and growth factors are modulated in patients with geographic tongue. *Oral Dis.* 2017;23(6):757–62.
150. Goregen M, Melikoglu M, Miloglu O, Erdem T. Predisposition of allergy in patients with benign migratory glossitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;110(4):470–4.
151. Picciani BLS, Souza TT, Santos V de CB, Domingos TA, Carneiro S, Avelleira JC, et al. Geographic tongue and fissured tongue in 348 patients with psoriasis: correlation with disease severity. *ScientificWorldJournal.* 2015;2015:564326.
152. Saini R, Al-Maweri SA, Saini D, Ismail NM, Ismail AR. Oral mucosal lesions in non oral habit diabetic patients and association of diabetes mellitus with oral precancerous lesions. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;89(3):320–6.

153. Cigic L, Galic T, Kero D, Simunic M, Medvedec Mikic I, Kalibovic Govorko D, et al. The prevalence of celiac disease in patients with geographic tongue. *J Oral Pathol Med*. 2016;45(10):791–6.
154. Dawson TA. Microscopic appearance of geographic tongue. *Br J Dermatol*. 1969;81(11):827–8.
155. Bánóczy J, Szabó L, Csiba Á. Migratory glossitis. A clinical-histologic review of seventy cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1975;39(1):113–21.
156. Placková A, Skach M. The ultrastructure of geographic tongue. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1975;40(6):760–8.
157. O’Keefe E, Braverman IM, Cohen I. Annulus migrans. Identical lesions in pustular psoriasis, Reiter’s syndrome, and geographic tongue. *Arch Dermatol*. 1973;107(2):240–4.
158. Weathers DR, Baker G, Archard HO, Burkes EJ Jr. Psoriasiform lesions of the oral mucosa (with emphasis on ‘ectopic geographic tongue’). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1974;37(6):872–88.
159. Dawson TA. Tongue lesions in generalized pustular psoriasis. *Br J Dermatol*. 1974;91(4):419–24.
160. Hubler WR Jr. Lingual lesions of generalized pustular psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1984;11(6):1069–76.
161. van der Waal I, Van Der Kwast W. *Oral pathology*. Chicago: Quintessence Publishing; 1988.
162. Fitzwilliams CDL. *The tongue and its diseases*. New York: Oxford University Press; 1927.
163. Järvinen J, Mikkonen JJW, Kullaa AM. Fissured tongue: a sign of tongue edema? *Med Hypotheses*. 2014;82(6):709–12.
164. Kullaa-Mikkonen A, Tenovuo J, Sorvari T. Changes in composition of whole saliva in patients with fissured tongue. *Scand J Dent Res*. 1985;93(6):522–8.
165. Kullaa-Mikkonen A, Sorvari T. Lingua fissurata. A clinical, stereomicroscopic and histopathological study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1986;15(5):525–33.
166. Järvinen J, Kullaa-Mikkonen A, Pesonen E. Histoquantitative study of inflamed tongue mucosa. *Eur J Oral Sci*. 1991;99(5):424–30.
167. Rahamimoff P, Muhsam HV. Some observations on 1246 cases of geographic tongue: the association between geographic tongue, seborrheic dermatitis, and spasmodic bronchitis; transition of geographic tongue to fissured tongue. *AMA J Dis Child*. 1957;93(5):519–25.
168. Jaikittivong A, Langlais RP. Geographic tongue: clinical characteristics of 188 cases. *J Contemp Dent Pract*. 2005;6(1):123–35.
169. Eidelman E, Chosack A, Cohen T. Scrotal tongue and geographic tongue: polygenic and associated traits. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1976;42(5):591–6.
170. Tobias N. Scrotal tongue and its inheritance. *Arch Derm Syphilol*. 1945;52:266.

171. Kalifatidis A, Albanidou-Farmaki E, Daniilidis M, Markopoulos AK, Karyotis N, Antoniadou DZ. HLA alleles and fissured tongue: HLA alleles and fissured tongue. *Int J Immunogenet*. 2010;37(6):509–11.
172. Gonzaga HFS, Marcos EVC, Santana FCS, Jorge MA, Tomimori J. HLA alleles in Brazilian patients with fissured tongue: HLA alleles and fissured tongue. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(2):e166-70.
173. Serrano J, Lopez-Pintor RM, Gonzalez-Serrano J, Fernandez-Castro M, Casanas E, Hernandez G. Oral lesions in Sjogren's syndrome: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2018;23(4):e391-400.
174. Guggenheimer J, Moore PA, Rossie K, Myers D, Mongelluzzo MB, Block HM, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies. I. Prevalence and characteristics of non-candidal lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000;89(5):563–9.
175. Al-Maweri S-A, Tarakji B, Al-Sufyani GA, Al-Shamiri HM, Gazal G. Lip and oral lesions in children with Down syndrome. A controlled study. *J Clin Exp Dent*. 2015;7(2):e284-8.
176. Rivera-Serrano CM, Man L-X, Klein S, Schaitkin BM. Melkersson-Rosenthal syndrome: a facial nerve center perspective. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014;67(8):1050–4.
177. McCartan BE, Healy CM, McCreary CE, Flint SR, Rogers S, Toner ME. Characteristics of patients with orofacial granulomatosis: Characteristics of orofacial granulomatosis cases. *Oral Dis*. 2011;17(7):696–704.
178. De Serpa Pinto MVX, De Magalhães MHCG, Nunes FD. Moebius syndrome with oral involvement: Moebius syndrome with oral involvement. *Int J Paediatr Dent*. 2002;12(6):446–9.
179. Du Z-F, Xu C-M, Zhao Y, Liu W-T, Chen X-L, Chen C-Y, et al. Two novel de novo mutations of KRT6A and KRT16 genes in two Chinese pachyonychia congenita pedigrees with fissured tongue or diffuse plantar keratoderma. *Eur J Dermatol*. 2012;22(4):476–80.
180. Costa SC, Hirota SK, Takahashi MDF, Andrade H Jr, Migliari DA. Oral lesions in 166 patients with cutaneous psoriasis: a controlled study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009;14(8):e371-5.
181. Daneshpazhooh M, Moslehi H, Akhyani M, Etesami M. Tongue lesions in psoriasis: a controlled study. *BMC Dermatol*. 2004;4(1):16.
182. Darwazeh AM, Al-Aboosi MM, Bedair AA. Prevalence of oral mucosal lesions in psoriatic patients: A controlled study. *J Clin Exp Dent*. 2012;4(5):e286-91.
183. Germa L, De Giorgi V, Bergamo F, Niccoli MC, Kokelj F, Simonacci M, et al. Psoriasis and oral lesions: multicentric study of Oral Mucosa Diseases Italian Group (GIPMO). *Dermatol Online J*. 2012;18(1):11.
184. Hernández-Pérez F, Jaimes-Avelaño A, Urquiza-Ruvalcaba M de L, Díaz-Barcelot M, Irigoyen-Camacho ME, Vega-Memije ME, et al. Prevalence of oral lesions in patients with psoriasis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008;13(11):E703-8.
185. Romeo U, Richetta A, Rocchetti F, Macaluso L, Ciolfi C, Gaimari G, et al. Oral features in patients with psoriasis: an observational study. *Minerva Stomatol*. 2018;67(1):12–9.

186. Singh S, Nivash S, Mann BK. Matched case-control study to examine association of psoriasis and migratory glossitis in India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79(1):59–64.
187. Tomb R, Hajj H, Nehme E. Oral lesions in psoriasis. *Ann Dermatol Venereol.* 2010;137(11):695–702.
188. Mohsin SF, Ahmed SA, Fawwad A, Basit A. Prevalence of oral mucosal alterations in type 2 diabetes mellitus patients attending a diabetic center. *Pak J Med Sci Q.* 2014;30(4):716–9.
189. Kullaa-Mikkonen A, Penttilä I, Kotilainen R, Puhakainen E. Haematological and immunological features of patients with fissured tongue syndrome. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1987;25(6):481–7.
190. Leal SC, Bittar J, Portugal A, Falcão DP, Faber J, Zanotta P. Medication in elderly people: its influence on salivary pattern, signs and symptoms of dry mouth: Medication in elderly people. *Gerodontology.* 2010;27(2):129–33.
191. Saalman R, Sundell S, Kullberg-Lindh C, Lövsund-Johannesson E, Jontell M. Long-standing oral mucosal lesions in solid organ-transplanted children-a novel clinical entity. *Transplantation.* 2010;89(5):606–11.
192. Güleç AT, Haberal M. Lip and oral mucosal lesions in 100 renal transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(1):96–101.
193. Guggenheimer J, Close JM, Eghtesad B, Shay C. Characteristics of oral abnormalities in liver transplant candidates. *Int J Organ Transplant Med.* 2010;1(3):107-13.
194. Bean WB. The caviar lesion under the tongue. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 1952;64:40–9; discussion, 49–51.
195. Kocsard E, Ofner F, D’Abrera VS. The histopathology of caviar tongue. Ageing changes of the undersurface of the tongue. *Dermatologica.* 1970;140(5):318–22.
196. Southam JC, Ettinger RL. A histologic study of sublingual varices. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1974;38(6):879–86.
197. Demirel B, Koca R, Tekin N, Erdem D. Is Caviar Disease (Sublingual Varices) Associated with Trauma? [letter]. *Oral Health Dent Manag.* 2016;15(2):87-8.
198. Wang Y-P, Chang JY-F, Wu Y-C, Cheng S-J, Chen H-M, Sun A. Oral manifestations and blood profile in patients with thalassemia trait. *J Formos Med Assoc.* 2013;112(12):761–5.
199. Wu Y-C, Wang Y-P, Chang JY-F, Cheng S-J, Chen H-M, Sun A. Oral manifestations and blood profile in patients with iron deficiency anemia. *J Formos Med Assoc.* 2014;113(2):83–7.
200. Trentin MS, Verardi G, Ferreira MDC, de Carli JP, da Silva SO, Lima IFP, et al. Most Frequent Oral Lesions in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Contemp Dent Pract.* 2017;18(2):107-11.
201. Kleinman HZ. Lingual varicosities. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1967;23(4):546–8.
202. Taylor GF, Eddy TP, Scott DL. A survey of 216 elderly men and women in general practice. *J R Coll Gen Pract.* 1971;21(106):267–75.

203. Eddy TP, Taylor GF. Sublingual varicosities and vitamin C in elderly vegetarians. *Age Ageing*. 1977;6(1):6–13.
204. Andrews J, Letcher M, Brook M. Vitamin C supplementation in the elderly: a 17-month trial in an old persons' home. *Br Med J*. 1969;2(5654):416–8.
205. Rappaport I, Shiffman MA. Multiple phlebectasia involving jejunum, oral cavity, and scrotum. *JAMA*. 1963;185(6):437–40.
206. Thibault I, Vallières I. Macroglossia due to systemic amyloidosis: Is there a role for radiotherapy? *Case Rep Oncol*. 2011;4(2):392–9.
207. Weiss TM, Atanasov S, Calhoun KH. The association of tongue scalloping with obstructive sleep apnea and related sleep pathology. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;133(6):966–71.
208. Tomooka K, Tanigawa T, Sakurai S, Maruyama K, Eguchi E, Nishioka S, et al. Scalloped tongue is associated with nocturnal intermittent hypoxia among community-dwelling Japanese: the Toon Health Study. *J Oral Rehabil*. 2017;44(8):602–9.
209. de la Hoz-Aizpurua J-L, Díaz-Alonso E, LaTouche-Arbizu R, Mesa-Jiménez J. Sleep bruxism. Conceptual review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16(2):e231-8.
210. McNeill C, Mohl ND, Rugh JD, Tanaka TT. Temporomandibular disorders: diagnosis, management, education, and research. *J Am Dent Assoc*. 1990;120(3):253, 255, 257 passim.
211. Meirelles L, Cunha Matheus Rodrigues Garcia R. Influence of bruxism and splint therapy on tongue pressure against teeth. *Cranio*. 2016;34(2):100–4.
212. Yanagisawa K, Takagi I, Sakurai K. Influence of tongue pressure and width on tongue indentation formation. *J Oral Rehabil*. 2007;34(11):827–34.
213. Wieckiewicz M, Grychowska N, Wojciechowski K, Pelc A, Augustyniak M, Sleboda A, et al. Prevalence and correlation between TMD based on RDC/TMD diagnoses, oral parafunctions and psychoemotional stress in Polish university students. *Biomed Res Int*. 2014;2014:472346.
214. Williams MU, Murphy CE, Gore RS, Fentanes E. Lingual liability: macroglossia and dyspnoea as the harbinger of systemic AL (light-chain) cardiac amyloidosis. *BMJ Case Rep*. 2018;11(1):e225923.
215. Kale SS, Kakodkar P, Shetiya SH. Assessment of oral findings of dental patients who screen high and no risk for obstructive sleep apnea (OSA) reporting to a dental college - A cross sectional study. *Sleep Sci*. 2018;11(2):112-17
216. Lee YC, Eun YG, Shin SY, Kim SW. Prevalence of snoring and high risk of obstructive sleep apnea syndrome in young male soldiers in Korea. *J Korean Med Sci*. 2013;28(9):1373–7.
217. Dominguez JE, Grotegut CA, Cooter M, Krystal AD, Habib AS. Screening extremely obese pregnant women for obstructive sleep apnea. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(6):613.e1-613.e10.
218. Schwab RJ, Leinwand SE, Bearn CB, Maislin G, Rao RB, Nagaraja A, et al. Digital morphometrics. *Chest*. 2017;152(2):330–42.

219. Zonato AI, Martinho FL, Bittencourt LR, de Oliveira Camponês Brasil O, Gregório LC, Tufik S. Head and neck physical examination: comparison between nonapneic and obstructive sleep apnea patients. *Laryngoscope*. 2005;115(6):1030–4.
220. Al-Mobeeriek A. Oral health status among psychiatric patients in Riyadh, Saudi Arabia. *West Indian Med J*. 2012;61(5):549–54.
221. Yaegaki K, Sanada K. Volatile sulfur compounds in mouth air from clinically healthy subjects and patients with periodontal disease. *J Periodontal Res*. 1992;27(4):233–8.
222. Miyazaki H, Sakao S, Katoh Y, Takehara T. Correlation between volatile sulphur compounds and certain oral health measurements in the general population. *J Periodontol*. 1995;66(8):679–84.
223. Winkel EG, Roldán S, Van Winkelhoff AJ, Herrera D, Sanz M. Clinical effects of a new mouthrinse containing chlorhexidine, cetylpyridinium chloride and zinc-lactate on oral halitosis. A dual-center, double-blind placebo-controlled study: A dual-center, double-blind placebo-controlled study. *J Clin Periodontol*. 2003;30(4):300–6.
224. Mantilla Gómez S, Danser MM, Sipos PM, Rowshani B, van der Velden U, van der Weijden GA. Tongue coating and salivary bacterial counts in healthy/gingivitis subjects and periodontitis patients: Tongue coating and salivary bacterial counts. *J Clin Periodontol*. 2001;28(10):970–8.
225. Shimizu T, Ueda T, Sakurai K. New method for evaluation of tongue-coating status. *J Oral Rehabil*. 2007;34(6):442–7.
226. Lee C-H, Kho H-S, Chung S-C, Lee S-W, Kim Y-K. The relationship between volatile sulfur compounds and major halitosis-inducing factors. *J Periodontol*. 2003;74(1):32–7.
227. Hitz Lindenmüller I, Weiss P, Volken M, Filippi A. Diagnostics of tongue coating using autofluorescence. *Swiss Dent J*. 2015;125(10):1074.
228. Campisi G, Margiotta V. Oral mucosal lesions and risk habits among men in an Italian study population. *J Oral Pathol Med*. 2001;30(1):22–8.
229. Drinka P. Preventing aspiration in the nursing home: the role of biofilm and data from the ICU. *J Am Med Dir Assoc*. 2010;11(1):70–7.
230. Azmatullah A, Qamar FN, Thaver D, Zaidi AK, Bhutta ZA. Systematic review of the global epidemiology, clinical and laboratory profile of enteric fever. *J Glob Health*. 2015;5(2):020407.
231. Haq SA, Alam MN, Hossain SM, Ahmed T, Tahir M. Value of clinical features in the diagnosis of enteric fever. *Bangladesh Med Res Counc Bull*. 1997;23(2):42–6.
232. Zaric S, Bojic B, Popovic B, Milasin J. Eradication of gastric *Helicobacter pylori* ameliorates halitosis and tongue coating. *J Contemp Dent Pract*. 2015;16(3):205–9.
233. Attia EAS, Hassan SI, Youssef NM. Report: Cutaneous disorders in uremic patients on hemodialysis: an Egyptian case-controlled study: Cutaneous disorders in Egyptian uremics. *Int J Dermatol*. 2010;49(9):1024–30.
234. Popovska M, Spasovski G, Orovcaneć N, Cekovska S, Simonceva M, Bexeti-Zendeli L, et al. Oral findings in end-stage renal disease. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2013;34(3):85–91.

235. de la Rosa-García E, Mondragón-Padilla A, Irigoyen-Camacho ME, Bustamante-Ramírez MA. Oral lesions in a group of kidney transplant patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005;10(3):196-204.
236. Thompson DF, Kessler TL. Drug-induced black hairy tongue. *Pharmacotherapy*. 2010;30(6):585–93.
237. Gandy DT. Black hairy tongue; report of a case cured with superficial roentgen radiation. *AMA Arch Derm Syphilol*. 1952;65(1):97–8.
238. González Gómez JM, Peláez Cantero MJ, de la Mota Ybancos JL, Vera Casaño A, Milano Manso G. Black hairy tongue in an infant. *An Pediatr (Barc)*. 2012;77(3):209–10.
239. Kobayashi K, Takei Y, Sawada M, Ishizaki S, Ito H, Tanaka M. Dermoscopic features of a black hairy tongue in 2 Japanese patients. *Dermatol Res Pract*. 2010;2010:1–2.
240. Lefkovits AM, Lapidus B. Hairy tongue. *J Am Med Assoc*. 1950;143(17):1482–3.
241. Heidingsfeld ML. Hairy or black tongue. *JAMA*. 1910;55(25):2117.
242. Gurvits GE, Tan A. Black hairy tongue syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014;20(31):10845–50.
243. Bartels HA. Black hairy tongue. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1954;7(5):559–64.
244. Winer LH. Black hair tongue; a comparative study of black hair tongue, geographic tongue, and drug eruption of the tongue. *AMA Arch Derm*. 1958;77(1):97–103.
245. Harada Y, Gaafar H. Black hairy tongue: A scanning electron microscopic study. *J Laryngol Otol*. 1977;91(1):91–6.
246. Kullaa-Mikkonen A, Mikkonen M, Kotilainen R. The pH of stimulated and resting saliva in different morphologic forms of the tongue surface in a young population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1982;53(5):466–8.
247. Wolfson SA. Black hairy tongue associated with penicillin therapy. *J Am Med Assoc*. 1949;140(15):1206–8.
248. Del Barrio-Díaz P, Meza-Romero R, Vera-Kellet C. Black hairy tongue. *J Gen Intern Med*. 2017;32(11):1266.
249. Shimizu T, Tokuda Y. Hairy tongue. *BMJ Case Rep*. 2012;2012(oct04 1):bcr0220125755.
250. Al-Attas SA, Ibrahim SS, Amer HA, Darwish ZE-S, Hassan MH. Prevalence of potentially malignant oral mucosal lesions among tobacco users in Jeddah, Saudi Arabia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(2):757–62.
251. Farinha H, Martins V. Lingua Villosa nigra associated with the use of electronic cigarette. *Acta Med Port*. 2015;28(3):393.
252. Bardellini E, Amadori F, Conti G, Majorana A. Oral mucosal lesions in electronic cigarettes consumers versus former smokers. *Acta Odontol Scand*. 2018;76(3):226–8.
253. Akay BN, Sanli H, Topcuoglu P, Zincircioğlu G, Gurgan C, Heper AO. Black hairy tongue after allogeneic stem cell transplantation: an unrecognized cutaneous presentation of graft-versus-host disease. *Transplant Proc*. 2010;42(10):4603–7.

254. Yamagishi Y, Maruyama K, Kobayashi K, Kume S, Sasaki N, Yokoya S, et al. Black hairy tongue after chemotherapy for malignant brain tumors. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017;159(1):169–72.
255. Erriu M, Pili FMG, Denotti G, Garau V. Black hairy tongue in a patient with amyotrophic lateral sclerosis. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2016;6(1):80–3.
256. Cheshire WP Jr. Unilateral black hairy tongue in trigeminal neuralgia. *Headache*. 2004;44(9):908–10.
257. Maranhão-Filho P, Lopes HF. Unilateral clear hairy tongue sign. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71(12):976.
258. Ellinger P, Shattock FM. Nicotinamide deficiency after oral administration of penicillin. *Br Med J*. 1946;2(4477):611–3.
259. Hamad Y, Warren DK. Black hairy tongue. *N Engl J Med*. 2018;379(10):e16.
260. Harris HJ. Aureomycin and chloramphenicol in brucellosis; with special reference to side effects. *J Am Med Assoc*. 1950;142(3):161–5.
261. Tomaszewski W. Incidence of black tongue in antibiotic treatment. *Br Med J*. 1953;1(4822):1249–51.
262. Sheikh Z, Khan AS, Khan S. Lingua villosa nigra. *Lancet*. 2011;377(9772):1183.
263. Bonnet U, Ringel P. Black Hairy Tongue Associated with lorazepam treatment of a male smoker with major depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2017;37(2):261-3.
264. Chatterjee K, Chatterjee G, Chaudhuri A, Sehgal VN, Vassileva S. Nigrites linguae: An unusual presentation. *Skinmed*. 2018;16(4):262–3.
265. Arab JP, Vargas JI, Morales C, Arrese M. Black hairy tongue during interferon therapy for hepatitis C. *Ann Hepatol*. 2015;14(3):414–5.
266. Jeong JS, Lee JY, Kim MK, Yoon TY. Black hairy tongue associated with erlotinib treatment in a patient with advanced lung cancer. *Ann Dermatol*. 2011;23(4):526–8.
267. Watanabe K. Black hairy tongue. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2017;68(6):374.
268. Lane JE. Glossitis rhombica mediana. *Arch Dermatol*. 1924;9(5):547.
269. Baughman R. Median rhomboid glossitis: a developmental anomaly? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1971;31(1):56–65.
270. Farman AG. Atrophic lesions of the tongue: a prevalence study among 175 diabetic patients. *J Oral Pathol*. 1976;5(5):255–64.
271. Fordyce JA, Cannon AB. A hitherto Undescribed condition of the tongue: Clinical and histologic report of two cases. *Arch Derm Syphilol*. 1923;8(6):749-53.
272. Lago-Méndez L, Blanco-Carrión A, Diniz-Freitas M, Gándara-Vila P, García-García A, Gándara-Rey JM. Rhomboid glossitis in atypical location: case report and differential diagnosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005;10(2):123–7.
273. Martin HE, Howe ME. Glossitis rhombica mediana. *Ann Surg*. 1938;107(1):39–49.
274. Pollack RS. Median rhomboid glossitis; case reported in an infant. *Ann Surg*. 1954;139(2):250–2.

275. Cooke BED. Median rhomboid glossitis: candidiasis and not a developmental anomaly. *Br J Dermatol.* 1975;93(4):399–405.
276. Wright BA. Median rhomboid glossitis: Not a misnomer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1978;46(6):806–14.
277. Arendorf TM, Walker DM. Tobacco smoking and denture wearing as local aetiological factors in median rhomboid glossitis. *Int J Oral Surg.* 1984;13(5):411–5.
278. Touyz LZ, Peters E. Candidal infection of the tongue with nonspecific inflammation of the palate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1987;63(3):304–8.
279. Manfredi M, Polonelli L, Aguirre-Urizar JM, Carrozzo M, McCullough MJ. Urban legends series: oral candidosis. *Oral Dis.* 2013;19(3):245–61.
280. van der Waal I, Beemster G, van der Kwast WA. Median rhomboid glossitis caused by *Candida*? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1979;47(1):31–5.
281. Mehta FS, Bhonsle RB, Murti PR, Daftary DK, Gupta PC, Pindborg JJ. Central papillary atrophy of the tongue among bidi smokers in India: a 10-year study of 182 lesions. *J Oral Pathol Med.* 1989;18(8):475–80.
282. Gupta PC, Murti PR, Bhonsle RB, Mehta FS, Pindborg JJ. Effect of cessation of tobacco use on the incidence of oral mucosal lesions in a 10-yr follow-up study of 12,212 users. *Oral Dis.* 1995;1(1):54–8.
283. Ghabanchi J, Andisheh Tadbir A, Darafshi R, Sadegholvad M. The prevalence of median rhomboid glossitis in diabetic patients: a case-control study. *Iran Red Crescent Med J.* 2011;13(7):503–6.
284. Guggenheimer J, Moore PA, Rossie K, Myers D, Mongelluzzo MB, Block HM, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies: II. Prevalence and characteristics of *Candida* and Candidal lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;89(5):570–6.
285. Kolokotronis A, Kioses V, Antoniadis D, Mandraveli K, Doutsos I, Papanayotou P. Median rhomboid glossitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994;78(1):36–40.
286. Barasch A, Safford MM, Catalanotto FA, Fine DH, Katz RV. Oral soft tissue manifestations in HIV-positive vs. HIV-negative children from an inner city population: a two-year observational study. *Pediatr Dent.* 2000;22(3):215–20.
287. Okunseri C, Badner V, Wiznia A, Rosenberg M. Prevalence of oral lesions and percent CD4+ T-lymphocytes in HIV-infected children on antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care STDS.* 2003;17(1):5–11.
288. Lu S-Y. Perception of iron deficiency from oral mucosa alterations that show a high prevalence of *Candida* infection. *J Formos Med Assoc.* 2016;115(8):619–27.
289. Hong CHL, Dean DR, Hull K, Hu SJ, Sim YF, Nadeau C, Gonçalves S, Lodi G, Hodgson TA. World Workshop on Oral Medicine VII: Relative frequency of oral mucosal lesions in children, a scoping review. *Oral Dis.* 2019;25 Suppl 1:193–203.
290. Zhou N, Zhang X, Yan JQ, Yu YQ, Cai Y. Prevalence of Oral Mucosal Diseases in Older Adults in Mainland China: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(6):1887.

291. Oivio UM, Pesonen P, Ylipalosaari M, Kullaa A, Salo T. Prevalence of oral mucosal normal variations and lesions in a middle-aged population: a Northern Finland Birth Cohort 1966 study. *BMC Oral Health*. 2020;20(1):357.
292. Dogenski LC, Farina AP, Linden MS, Trentin MS, Miyagaki DC, De Carli JP. Oral Lesions found in a Dental School in Southern Brazil. *J Contemp Dent Pract*. 2018;19(9):1037-41.
293. González-Álvarez L, García-Pola MJ, Garcia-Martin JM. Geographic tongue: Predisposing factors, diagnosis and treatment. A systematic review. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2018;218(9):481-8. English, Spanish.
294. González-Álvarez L, García-Martín JM, García-Pola MJ. Association between geographic tongue and psoriasis: A systematic review and meta-analyses. *J Oral Pathol Med*. 2019;48(5):365-72.
295. Luchini C, Stubbs B, Solmi M, Veronese N. Assessing the quality of studies in meta-analyses: Advantages and limitations of the Newcastle Ottawa Scale. *World J Meta-Anal*. 2017;5(4): 80-4.
296. Pértegas Díaz S, Pita Fernández S. Cálculo del tamaño muestral en estudios de casos y controles. *Cad Aten Primaria*. 2002;9(148):50.
297. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Epidemiology*. 2007;18(6):805-35.
298. Garcia-Pola MJ, Llorente-Pendás S, Seoane-Romero JM, Berasaluce MJ, García-Martín JM. Thyroid Disease and Oral Lichen Planus as Comorbidity: A Prospective Case-Control Study. *Dermatology*. 2016;232(2):214-9.
299. Akkaya N, Ölmez D, Özkan G. Evaluation of the factors associated with sublingual varices: a descriptive clinical study. *Folia Morphol (Warsz)*. 2019;78(2):325-30.
300. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandembroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Gac Sanit*. 2007;147(8): 573-7.
301. Schlager E, St Claire C, Ashack K, Khachemoune A. Black Hairy Tongue: Predisposing Factors, Diagnosis, and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(4):563-9.

9. ANEXO: lista de verificación STROBE

Declaración STROBE: lista de puntos esenciales que deben describirse en la publicación de estudios observacionales

Título y resumen	Punto	Recomendación
	1	(a) Indique, en el título o en el resumen, el diseño del estudio con un término habitual (b) Proporcione en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado
Introducción		
Contexto/fundamentos	2	Explique las razones y el fundamento científicos de la investigación que se comunica
Objetivos	3	Indique los objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecificada
Métodos		
Diseño del estudio	4	Presente al principio del documento los elementos clave del diseño del estudio
Contexto	5	Describa el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluido los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos
Participantes	6	(a) Estudios de cohortes: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el método de selección de los participantes. Especifique los métodos de seguimiento Estudios de casos y controles: proporcione los criterios de elegibilidad así como las fuentes y el proceso diagnóstico de los casos y el de selección de los controles. Proporcione las razones para la elección de casos y controles Estudios transversales: proporcione los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de selección de los participantes (b) Estudios de cohortes: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de parejas y el número de participantes con y sin exposición Estudios de casos y controles: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de las parejas y el número de controles por cada caso
Variables	7	Defina claramente todas las variables: de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras del efecto. Si procede, proporcione los criterios diagnósticos
Fuentes de datos/medidas	8*	Para cada variable de interés, proporcione las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida). Si hubiera más de un grupo, especifique la comparabilidad de los procesos de medida
Sesgos	9	Especifique todas las medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de sesgo
Tamaño muestral	10	Explique cómo se determinó el tamaño muestral
Variables cuantitativas	11	Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, explique qué grupos se definieron y por qué
Métodos estadísticos	12	(a) Especifique todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión (b) Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones (c) Explique el tratamiento de los datos ausentes (<i>missing data</i>) (d) Estudio de cohortes: si procede, explique cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento Estudios de casos y controles: si procede, explique cómo se aparearon casos y controles Estudios transversales: si procede, especifique cómo se tiene en cuenta en el análisis la estrategia de muestreo (e) Describa los análisis de sensibilidad
Resultados		
Participantes	13*	(a) Describa el número de participantes en cada fase del estudio; por ejemplo: cifras de los participantes potencialmente elegibles, los analizados para ser incluidos, los confirmados elegibles, los incluidos en el estudio, los que tuvieron un seguimiento completo y los analizados (b) Describa las razones de la pérdida de participantes en cada fase (c) Considere el uso de un diagrama de flujo
Datos descriptivos	14*	(a) Describa las características de los participantes en el estudio (p. ej., demográficas, clínicas, sociales) y la información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión (b) Indique el número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés (c) Estudios de cohortes: resume el período de seguimiento (p. ej., promedio y total)
Datos de las variables de resultado	15*	Estudios de cohortes: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen a lo largo del tiempo Estudios de casos y controles: describa el número de participantes en cada categoría de exposición, o bien proporcione medidas resumen de exposición Estudios transversales: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen
Resultados principales	16	(a) Proporcione estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (p. ej., intervalos de confianza del 95%). Especifique los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos (b) Si categoriza variables continuas, describa los límites de los intervalos (c) Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un período de tiempo relevante
Otros análisis	17	Describa otros análisis efectuados (de subgrupos, interacciones o sensibilidad)
Discusión		
Resultados clave	18	Resume los resultados principales de los objetivos del estudio
Limitaciones	19	Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razone tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo
Interpretación	20	Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes
Generabilidad	21	Discuta la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa)
Otra información		
Financiación	22	Especifique la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio y, si procede, del estudio previo en el que se basa el presente artículo

Nota: Tomado de Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Gac Sanit.* 2007;147(8):573-7.