

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE ODONTOLOGIA**

**Departamento de Especialidades Clínicas Odontológicas**



**COMORBILIDADES Y FARMACOTERAPIA EN PACIENTES CON LIQUEN  
PLANO ORAL**

**Trabajo Fin de Máster en Ciencias Odontológicas**

**PRESENTADO POR  
MARÍA LUISA ESCOBAR RAMÍREZ**

**TUTORA  
ROSA MARÍA LÓPEZ-PINTOR MUÑOZ**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE ODONTOLOGIA**

**Departamento de Especialidades Clínicas Odontológicas**



**COMORBILIDADES Y FARMACOTERAPIA EN PACIENTES CON LIQUEN  
PLANO ORAL**

**Trabajo Fin de Máster en Ciencias Odontológicas**

**PRESENTADO POR  
MARÍA LUISA ESCOBAR RAMÍREZ**

**TUTORA  
ROSA MARÍA LÓPEZ-PINTOR MUÑOZ**

**MADRID, SEPTIEMBRE DE 2019**

*A Rosa María, mi tutora por guiarme y*

*enseñarme durante todo este camino.*

*Y a todas aquellas personas que de alguna  
manera me apoyaron durante todo el proyecto*

## ÍNDICE

1. INTRODUCCION .....	1
1.1. Epidemiología.....	1
1.2. Etiología.....	2
1.3. Asociación con enfermedades sistémicas.....	3
1.4. Reacciones liquenoides.....	4
1.5. Patogenia.....	5
1.6. Cuadro clínico.....	6
1.7. Histopatología.....	7
1.8. Diagnóstico.....	8
1.9. Transformación maligna del LPO.....	9
1.10. Tratamiento.....	11
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	13
3. HIPOTESIS Y OBJETIVOS.....	17
3.1. Hipótesis .....	17
3.2. Objetivos.....	17
4. METODOLOGIA .....	19
4.1. Diseño del estudio.....	19
4.2. Localización.....	19
4.3. Muestra .....	19
4.4. Criterios de inclusión y exclusión.....	20
4.5. Variables del estudio.....	20
4.6. Descripción del procedimiento .....	21
4.7. Consideraciones éticas.....	21
4.8. Recogida de datos .....	21
4.9. Análisis estadístico.....	22
5. RESULTADOS.....	23
5.1 Estadística Descriptiva.....	23
5.2. Estadística Inferencial.....	27
6. DISCUSIÓN .....	31
Limitaciones y futuros estudios .....	36
7. CONCLUSIONES .....	37
8. BIBLIOGRAFÍA.....	38
9. ANEXOS.....	42

## **1. INTRODUCCION**

El liquen plano fue descrito clínicamente por primera vez en el año 1869 por Wilson denominándolo así por la similitud de las lesiones de dicha entidad con la planta del mismo nombre. Posteriormente Darier en 1909 señaló las características histopatológicas del liquen plano. A partir de ese momento se han realizado múltiples estudios clínicos y epidemiológicos sobre el liquen plano (1).

El Liquen Plano Oral (LPO) se define como una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida, que afecta principalmente a la piel y a la mucosa oral, aunque también se pueden ver afectados los genitales, el esófago, la conjuntiva, el cuero cabelludo y las uñas(2). En piel, clínicamente se presenta como pápulas simétricas, eritematosas, violáceas, poligonales, brillantes, no confluentes en cuya superficie se observan líneas blanquecinas características de esta enfermedad denominadas estrías de Wickham. En la mucosa oral se puede manifestar como lesiones múltiples con zonas centrales eritematosas dolorosas con erosiones y ulceraciones normalmente asociadas a lesiones blancas reticulares o papulares menos dolorosas o indoloras(3).

### **1.1. Epidemiología.**

Se estima que el LPO tiene una prevalencia del 0,22% al 5% a nivel mundial(4) y una incidencia del 2,2%(5). Los porcentajes de la prevalencia del LPO varían en función a la región geográfica que se estudie. Debido a la mayor frecuencia de aparición de estas lesiones en zonas geográficas como Italia se han realizado recientemente estudios en función al sexo, edad y ciertos factores de riesgos asociados(6). Existen estudios que muestran como los pacientes con liquen plano cutáneo presentan lesiones en la mucosa oral hasta en el 60% de los casos, sin embargo, solo una minoría, aproximadamente el 15% de pacientes con LPO desarrollan lesiones cutáneas. La afectación de la mucosa genital se produce en aproximadamente un 20% de los pacientes con LPO(5,7).

El LPO aparece con mayor frecuencia en personas entre los 40 y 80 años, con mayor prevalencia en mujeres(4) y rara vez se manifiesta en niños. Aunque, un estudio reciente describe la aparición de liquen plano en 316 pacientes pediátricos (de edades comprendidas entre 0 a 14 años), de ellos un 18% tenía afectación de la mucosa oral y

en su mayoría fueron varones(3). No existe predilección por una raza en concreto, no obstante, algunos autores afirman que la raza caucásica tiene más posibilidades de desarrollar liquen plano que otras razas(8).

Muchos de los estudios epidemiológicos realizados carecen de criterios diagnósticos claros o de una metodología uniforme. Además, la presentación clínica diversa y la naturaleza asintomática del subtipo más común del LPO, que es la forma reticular, hacen que la enfermedad sea un problema de salud poco diagnosticado (9).

## **1.2. Etiología.**

Actualmente la naturaleza y el origen del liquen plano son desconocidos. Sabouraud (1910) considero que el liquen plano era principalmente una enfermedad dérmica, siendo los cambios epidérmicos secundarios. Al contrario de Thyresson y Moberger (1957) quienes años más tarde sugirieron que la lesión inicial en el liquen plano se desarrollaba en las células basales del epitelio, siendo el infiltrado dérmico una manifestación secundaria. Esto posteriormente quedo aclarado por autores como Sarkany y Gaylarde. No obstante, lo que todavía no ha podido ser demostrado es la causa inicial que produce esa lesión en las células epiteliales. Se han enunciado diversas teorías, pero ninguna de ellas ha podido ser probada hasta el momento(1).

La etiología del LPO se considera que es un proceso multifactorial, ya que están implicados muchos factores que pueden actuar como agentes causales y otros como agentes precipitantes del proceso. En este momento se considera que los factores que influyen en la patogénesis del LPO son:

- Enfermedades sistémicas: algunas enfermedades sistémicas se relacionan con la aparición de LPO, aunque aún no existen suficientes estudios que respalden esta evidencia. Entre las enfermedades asociadas se encuentran la hepatitis C, la diabetes mellitus, el hipotiroidismo, la hipertensión y la enfermedad injerto contra el huésped.(10)
- Factores genéticos: se han publicado varios casos familiares del LPO, por lo que los antecedentes genéticos pueden estar involucrados en la patogénesis de esta enfermedad, dicha asociación aun no es consistente. Se considera un factor de

riesgo importante para el desarrollo del LPO los polimorfismos genéticos del primer intrón del gen promotor de interferón gamma (IFN- $\gamma$ )(10).

- Respuesta autoinmune a antígenos epiteliales, que al día de hoy no se conocen. Hasta el momento no existe evidencia científica que muestre los autoanticuerpos desencadenantes de dicho proceso en el LPO, aunque varios estudios sugieren que se debe a respuestas inmunes desreguladas, que permiten la posibilidad de autoinmunidad(11).
- Factores psicológicos: Los pacientes con LPO sufren de mayores niveles de depresión, ansiedad y mayor vulnerabilidad a los trastornos psicológicos. Igualmente, las exacerbaciones del LPO se han relacionado con periodos de ansiedad y estrés psicológico en algunos estudios. Lo que actualmente sigue en duda es si existe una relación causa-efecto entre el estrés y el inicio del LPO o si este factor solo esta inducido por la morbilidad asociada con la enfermedad(10).
- Trauma: No se toma en cuenta como un factor etológico de la enfermedad, pero sí como un desencadenante de la sintomatología de la misma (10).

### **1.3. Asociación con enfermedades sistémicas.**

Existen varias enfermedades que se han relacionado con el LPO:

- Hepatitis C

El virus de la hepatitis C ha surgido hasta ahora como el único microorganismo más estudiado y el más claramente asociado a esta enfermedad. Se asocia esta relación entre ambas enfermedades al alelo HLA-DR6. Debido a la frecuencia de asociación de estas enfermedades en zonas geográficas como Italia, se han realizado estudios que lo asocian a la presencia de ciertos subtipos de HLA. Ciertas investigaciones respaldan que existe mayor prevalencia de formas erosivas de LPO en pacientes infectados con el virus de la hepatitis C (12).

- Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus

Esta relación fue descrita por primera vez por Grinspan en 1963, definiendo esta triada con su nombre. En el Síndrome de Grinspan existe una asociación entre las tres condiciones por lo que se cree que es una reacción liquenoide asociada al uso simultaneo de antihipertensivos y antidiabéticos (10).

Muchos estudios proponen que los pacientes con liquen plano presentan una intolerancia a la glucosa mayor que la población general, también indican que la diabetes se relaciona con una mayor tendencia a las lesiones atrófico-erosivas de LPO (1).

- Disfunción Tiroidea

Estos estudios relacionan principalmente el hipotiroidismo con el LPO. Diferentes autores han realizado estudios que muestran como un gran número de pacientes con LPO son hipotiroideos, la posible conexión entre estas enfermedades se puede deber a la medicación con levotiroxina o a la presencia de una condición tiroidea autoinmune subyacente (13–16).

#### **1.4. Reacciones liquenoides.**

Existen cuadros asociados a una respuesta de hipersensibilidad que se denominan de forma habitual lesiones/reacciones liquenoides. Estas lesiones se parecen mucho al LPO clínica e histológicamente. Estas comprenden reacciones alérgicas de contacto asociadas a materiales de restauración, alimentos o fármacos (6). Dichas lesiones se parecen mucho al LPO, tanto desde el punto de vista clínico como histológico. Estas comprenden:

1. Reacciones orales liquenoides por contacto (RLC): son la consecuencia de reacciones alérgicas por contacto, correspondiendo a reacciones de hipersensibilidad retardada, pueden ser debidas al contacto con obturaciones de amalgama de plata y otros materiales de restauración, así como también con especias como la canela. En estas reacciones clínicamente debe haber una relación directa entre la lesión y el material que produce la lesión. No es necesario realizar estudios histopatológicos, se indican únicamente cuando hay dudas diagnósticas con lesiones malignas. El tratamiento de estas reacciones consiste en la eliminación y sustitución del material que produce la reacción por contacto directo con la mucosa. Aunque se han descrito casos en los que las lesiones tardan bastante tiempo en desaparecer o no llegan a desaparecer completamente (1).



2. Reacciones liquenoides por fármacos (RLF): Numerosos fármacos pueden producir lesiones orales y/o cutáneas, entre ellos se encuentran los antigluceantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, sales de oro y penicilamina. Diagnosticar estas reacciones puede ser difícil por falta de datos clínicos e histopatológicos que lo diferencien con el LPO, puede no ser conveniente para el paciente retirar la ingesta de dichos fármacos que en muchas ocasiones son varios tomados simultáneamente y no se logra identificar cual puede ser el responsable, y el fármaco puede haber sido tomado varios meses antes de observarse algún cambio clínico evidente tras retirar el fármaco (1).
3. Reacciones liquenoides en la enfermedad injerto contra el huésped (RLGVHD): se presentan como lesiones similares al LPO, que pueden variar desde formaciones reticulares blancas asintomáticas, hasta erosiones y zonas eritematosas en pacientes que anteriormente han recibido un trasplante de médula ósea. Se necesita de un estudio histológico para su confirmación ante la ausencia de signos y síntomas de afectación de otros órganos y sistemas, o cuando el estudio de estos últimos da resultados negativos o en el caso de formas atípicas que confundan con zonas de displasia o malignidad. La primera opción para su tratamiento son corticoides sistémicos e inmunosupresores junto con el uso de corticoides tópicos con o sin antimicóticos o también pueden indicarse inmunosupresores tópicos. No se recomienda la terapia con PUVA por posible reacción oncogénica (1).

Las reacciones liquenoides histológicamente se caracterizan por:

- Denso infiltrado linfocitario en la proximidad a la lámina propia.
- Degeneración hidrópica de los queratinocitos basales (1).

### **1.5. Patogenia.**

Diferentes estudios sugieren que los mecanismos inmunológicos, especialmente la inmunidad celular, son decisivos en la patogenia del LPO. Las células T auto-reactivas epidermotrópicas, que son específicas del complejo de histocompatibilidad principal, juegan un papel sustancial en esta patología (11).

Los datos recopilados de pacientes con LPO con formas erosivas o reticulares, indican principalmente una respuesta inmune de tipo I que conduce al daño del epitelio de la mucosa oral. Esta respuesta incluye la participación de células plasmocitarias y mieloides dendríticas, células T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>, células Natural Killer y mastocitos, además de diferentes factores solubles característicos de las respuestas de tipo I (interferon, interleucina-12, factor de necrosis tumoral alfa y otros factores). No parecen contribuir en gran medida los linfocitos B y los anticuerpos (17).

### **1.6. Cuadro clínico.**

Clínicamente el LPO sigue un patrón bilateral y simétrico. Se localiza normalmente en mucosa yugal, encía y lengua. Su aparición en paladar, suelo de boca y labio no es habitual. La mucosa yugal está involucrada en el 80-90% de los casos. El LPO tiene varios subtipos clínicos, dentro de los cuales se incluyen el tipo reticular, erosivo, atrófico, papular y bulloso o ampollado (10).

El LPO reticular, es el subtipo más común y normalmente suele ser asintomático. Por lo que su diagnóstico suele realizarse durante un examen oral de rutina. Se caracteriza por estrías de color blanco sobre todo en la mucosa yugal. Este patrón es menos evidente en el dorso de la lengua. En algunos pacientes puede progresar a formas atrófico-erosivas(18).

El LPO papular se describe por pequeñas pápulas blancas que suelen ser normalmente asintomáticas. La zona de aparición más frecuente es el dorso lingual y el paladar. Clínicamente las lesiones pueden ser similares a la leucoplasia, por lo tanto, siempre se debe descartar ésta realizando un buen diagnóstico diferencial. Este subtipo es más frecuente en los pacientes fumadores de tabaco (18).

El LPO erosivo, habitualmente se presenta como úlceras y erosiones atróficas o eritematosas de la mucosa oral junto con estrías blancas radiantes. Las úlceras suelen cubrirse con una pseudomembrana. Típicamente, tiene un patrón de distribución multifocal. Estas lesiones pueden presentar sintomatología llegando a ser en algunos casos muy dolorosas y, por lo tanto, pueden afectar de forma negativa la calidad de vida del paciente. Los síntomas pueden ser molestias moderadas hasta episodios severos y dolorosos. La afectación del dorso de la lengua puede causar disgeusia. El subtipo atrófico-erosivo suele tener similitudes en su presentación, se observan lesiones

atróficas más prominentes en un fondo de eritema y estrías blancas radiantes en los márgenes. Por lo tanto, algunos expertos en el tema combinan las dos entidades y lo denominan liquen plano atrófico-erosivo. Las lesiones erosivas afectan principalmente la encía adherida observándose cuadros conocidos como “gingivitis descamativa”. La mucosa yugal también se ve afectada particularmente en las áreas posteroinferiores adyacentes al segundo y tercer molar (2).

### **1.7. Histopatología.**

Los hallazgos histopatológicos siempre deben ser compatibles con el diagnóstico clínico y nunca serán patognomónicos de LPO ya que podemos ver imágenes similares en otras enfermedades como el lupus o las lesiones liquenoides.

Los criterios histopatológicos utilizados en el diagnóstico del LPO son los siguientes:

- Hiperqueratosis y acantosis: El estrato córneo en el LPO muestra engrosamiento con ortoqueratosis, siendo la paraqueratosis inusual. Andreassen señala que en el LPO esto no es cierto, puesto que la paraqueratosis está presente en el 86% de los casos. La capa de células granulares se encuentra aumentada de tamaño. Suele presentarse una acantosis irregular con las papilas en patrón de dientes de sierra. Las estrías de Wickham, presentes en la mayoría de los pacientes de LP, corresponden con un aumento de la capa granular (19).
- Degeneración hidrópica de la capa basal: La alteración más significativa histológicamente del LP se produce en la membrana basal. Los estudios de Sarkany & Gaylarde exponen que la lesión inicial en el LP se produce a este nivel, y que todas las otras manifestaciones son secundarias. Los primeros cambios que se producen son los depósitos tempranos de fibrina y en la mayoría de los casos se duplica el tamaño de la capa basal. Se piensa también que el inicio de la formación de cuerpos coloides es uno de los primeros cambios patológicos de la enfermedad. Debido a la acumulación de líquido se produce la formación de hendiduras, grietas o “ampollas” conocidas como espacios de Max Joseph, que se pueden apreciar en el 17% de los cortes histológicos. Las células de Langerhans y los melanocitos se encuentran elevados, pero con una apariencia normal (20).

Próximos a la capa basal o áreas profundas del estrato espinoso podemos observar los denominados cuerpos de Civatte, también pueden ser llamados cuerpos hialinos,

cuerpos coloides o cuerpos citoides. Representan queratinocitos basales que han sufrido necrosis prematura debido a la degeneración hidrópica de las células basales. Los cuerpos coloides se han identificado en el 27% de las muestras de pacientes con LPO (21).

- Infiltrado inflamatorio en banda: El infiltrado inflamatorio en banda a nivel de la dermis (infiltrado liquenoide) es la característica más significativa del LP. Envuelve la lámina basal y sigue en disposición paralela al epitelio. Está formado principalmente por linfocitos T y macrófagos. Se ha descrito también la presencia de células plasmáticas y melanocitos. Los estudios de Bagán y cols. han determinado la profundidad media del infiltrado en 342 m $\mu$ , sin diferencias de grosor entre las lesiones atrófico-erosivas y las reticulares. Sus estudios no pudieron demostrar si existía relación entre la profundidad del infiltrado y la extensión de las lesiones en la superficie de la mucosa (22).

### **1.8. Diagnóstico.**

Para llegar a un consenso en el diagnóstico correcto del LPO se han determinado una serie de criterios diagnósticos clínicos e histológicos que se han ido modificando con los años. Según el artículo publicado por la *American of Academy of Oral and Maxilofacial Pathology* de 2016 (19), los criterios son:

#### Criterios clínicos:

- Se deben observar lesiones características de LPO con distribución simétrica multifocal. Lesiones blancas y rojas que exhiben una o más de las siguientes formas:
  - Reticular / papular
  - Atrófico (eritematoso)
  - Erosivo (ulcerativo)
  - Placa
  - Bulloso
- Las lesiones no se deben localizar exclusivamente en los sitios de colocación de tabaco mascado.
- Las lesiones no se localizan exclusivamente adyacentes y en contacto con las restauraciones dentales.

- El inicio de la lesión no se correlaciona con el inicio de un medicamento.
- El inicio de la lesión no se correlaciona con el uso de productos que contienen canela.

Criterios histopatológicos:

- Bandas o parches, predominantemente infiltrado linfocítico en la lámina propia confinada a la interfase epitelio-lámina propia.
- Degeneración hidrópica de las células basales del epitelio.
- Exocitosis linfocítica.
- Ausencia de displasia epitelial.
- Ausencia de cambio arquitectónico epitelial verrugoso

En todos aquellos casos en que las lesiones se asemejan al LPO, pero no cumplen los criterios clínicos e histológicos nombrados anteriormente, es necesario utilizar el término “clínicamente compatible con” o “histopatológicamente compatible con” respectivamente. Para el diagnóstico también puede ser útil la inmunofluorescencia directa, sobre todo para los casos de LPO con gingivitis descamativa cuando el diagnóstico histopatológico no es concluyente (10).

### **1.9. Transformación maligna del LPO.**

Actualmente nos referimos a “Trastornos o desordenes potencialmente malignos” para referirnos a condiciones clínicas que tiene un mayor riesgo de progresar cáncer oral. Dentro de estos trastornos se incluyen la leucoplasia, la eritroplasia, el LPO, las reacciones liquenoides y la fibrosis oral submucosa, entre otros (2,20).

La transformación maligna del LPO puede estar relacionada o depender de una serie de estímulos moleculares originados en el infiltrado inflamatorio. Algunas moléculas y radicales libres generados por las células inflamatorias pueden portarse como agentes mutagénicos para las células epiteliales (21). Las tasas de transformación maligna del LPO según los diferentes artículos varían de 0,4 a 12,5%. La mayoría de los casos publicados de transformación maligna de LPO son derivados de las formas atrófico-erosivas de LPO (2,20). Con respecto a la localización más frecuente, de aparición de malignidad en casos de LPO, podemos observar que la más frecuente es la lengua. Se

han propuesto diferentes factores de riesgo implicados en la malignización de LPO, entre ellos tenemos: el tabaco y/o alcohol, edad avanzada y sexo femenino, dieta no saludable, la localización intraoral y factores infecciosos (*C. albicans*, VHC, VPH). También se ha visto relacionada la inflamación crónica con los diversos tipos de cáncer, y el LPO se describe principalmente como una condición inflamatoria crónica (2,10).

La mayoría de los estudios muestran que la relación LPO-cáncer oral no está clara debido a las siguientes razones:

1. Falta una base estructurada y estandarizada para informar de datos y en las publicaciones a menudo falta información clínica importante y/o evidencia histopatológica. En algunos estudios, el diagnóstico del LPO se realizó únicamente por la presentación clínica sin confirmación histopatológica. Por lo tanto, es imposible determinar si los casos informados fueron diagnosticados con precisión, por lo que deben plantearse dudas sobre la validez de los resultados y las conclusiones(22).
2. Muchas otras enfermedades orales pueden mostrar características clínicas y microscópicas similares a las encontradas en el LPO. De hecho, no es raro ver características microscópicas liquenoides en la displasia y el carcinoma oral de células escamosas. Muchas veces puede producirse un diagnóstico erróneo, especialmente cuando se proporciona información clínica limitada, o cuando los cambios celulares atípicos que son de naturaleza premaligna son de grado leve y / o están acompañados por un infiltrado liquenoide (22).
3. Todavía no hay criterios de diagnóstico ampliamente aceptados para el LPO. Anteriormente en el apartado de diagnóstico hemos repasado el más actual. Algunos patólogos utilizan los criterios de la OMS, que no abordan una forma de distinguir o excluir la displasia epitelial del diagnóstico. Además, la aplicación de los criterios de la OMS parece haber revelado una gran variabilidad interobservador e intraobservador. Otros estudios utilizan los criterios de diagnóstico modificados propuestos por van der Meij y van der Waal (23), ampliamente utilizados, en los que la presencia de displasia epitelial excluye el diagnóstico del LPO. La ausencia de un amplio consenso en la selección de criterios diagnósticos se ha identificado

como el principal obstáculo para asegurar la validez de los estudios que investigan el potencial del LPO para sufrir una transformación maligna (21).

Está claro que se necesita más investigación para abordar los problemas complejos relacionados con la transformación potencial o real del LPO en el cáncer oral. Dadas todas estas posibles reacciones en el LPO, es probable que la iniciación, el mantenimiento y el empeoramiento del LPO reflejen la interacción de varios factores. Además, aunque todavía no hay consenso, es posible que las lesiones del LPO se puedan convertir en carcinoma y esta posibilidad debería estimular una mayor investigación sobre la posible transformación maligna de la enfermedad. Se requieren más estudios para dilucidar completamente la etiología y la patogénesis del LPO (21).

### **1.10. Tratamiento.**

El enfoque terapéutico del LPO se realiza en función a los siguientes parámetros: la forma clínica, los síntomas, la localización y extensión del LPO. El tratamiento del LPO tiene como objetivo la disminución de las lesiones atrófico-erosivas, controlar los síntomas y disminuir el potencial maligno de la lesión. En la etapa inicial de su tratamiento se eliminarán todos los factores que exacerban las lesiones como los hábitos orales no saludables, mal control de la placa dental, estrés y ciertos alimentos que aumentan la sintomatología (24).

El tratamiento generalmente está dirigido a las lesiones atrófico y erosivo/ulcerativas, ya que son las que presentan sintomatología y las que pueden tener mayor riesgo potencial de transformación maligna. Las lesiones reticulares son generalmente asintomáticas por lo que no requieren tratamiento, pero deben mantenerse en observación por si se produce algún cambio (10).

El tratamiento más empleado y útil para el LPO son los corticoides tópicos, que se clasifican en cuatro grupos: potencia de acción baja (ej.: hidrocortisona 1%), media (ej.: acetónido de triamcinolona al 0,1%), potente (ej.: dipropionato de betametasona al 0,05%) y muy potente (ej.: propionato de clobetasol al 0,05%). La forma de administración de los corticoides tópicos para tratar el LPO es mediante geles (orabase) o solución acuosa. De acuerdo a las evidencias expuestas por diferentes estudios el uso de corticoides tópicos en enjuagues se utiliza en pacientes con LPO sintomático

generalizado donde las lesiones no son de fácil acceso para la colocación de pomadas o geles. Los estudios también proponen que los corticosteroides de mayor potencia son probablemente más efectivos (5)

Se debe orientar al paciente con respecto a la manera de aplicarlo para que tenga una máxima eficacia y también se les debe mencionar los efectos adversos que puede producir este tipo de tratamientos. Los efectos incluyen: candidiasis secundaria, náuseas, uso oral no tolerado, respuesta refractaria, atrofia de la mucosa, sequedad oral, dolor de garganta, mal sabor y retraso en la curación. También se han descrito casos de síndrome de Cushing asociado al uso prolongado de corticoides tópicos (10).

El uso de corticosteroides sistémicos para el tratamiento de LPO generalmente es utilizado cuando los corticoides tópicos no han sido eficaces o cuando también están involucrados otros tipos de liquen plano (24). En casos de pacientes con afectación sistémica y cuadros no controlados con los corticoides tópicos se suelen utilizar corticoides sistémicos, tacrolimus y otros agentes inmunosupresores e/o inmunomoduladores (25).

Existen una revisión sistemática reciente y un metaanálisis (5,6) que realizan una comparativa entre el tacrolimus tópico (0,01%) y el propionato de clobetasol para el tratamiento del LPO. Se ha podido comprobar que la eficacia del tacrólimus no es mayor que la del propionato de clobetasol y se comenta como el tacrolimus podría ser agente causal del desarrollo de carcinoma oral de células escamosas en lengua, ya que existe casos descritos. Por ello, el uso de inmunosupresores debe ser utilizado con precaución para el tratamiento del LPO, ya que puede aumentar el potencial maligno.

Con respecto al tratamiento de las lesiones liquenoides es necesario eliminar o sustituir los agentes causales y monitorear los cambios, determinando si las reacciones liquenoides desaparecen al retirar el estímulo (10).



## 2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El liquen plano es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida que afecta en muchos casos la mucosa oral. Su prevalencia es mayor en mujeres con edades entre 40 a 80 años (26). La mayoría de los pacientes con LPO son de edad avanzada, por lo que pueden sufrir otras enfermedades sistémicas para las cuales reciben diferentes tratamientos farmacológicos.

Existen trabajos que muestran la relación entre el LPO y diferentes enfermedades sistémicas. Estos estudios relacionan la aparición de LPO con otras alteraciones como el estrés o ansiedad, la hepatitis C, el hipotiroidismo, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus (12,14,27).

Una de las enfermedades de origen autoinmune relacionada con el LPO es el hipotiroidismo. Diferentes autores han realizado trabajos en el que muestran como existe un gran número de pacientes con LPO que son hipotiroideos, presentando autoanticuerpos tiroideos. Estos pacientes presentan mayor número de lesiones de LPO tipo atrófico-erosivo. Estos trabajos sugieren dos opciones para la conexión entre la enfermedad tiroidea y los pacientes con LPO, una es la medicación con levotiroxina y la otra posibilidad es la presencia de una condición tiroidea autoinmune subyacente. De momento, no se ha podido establecer la causalidad pero los trastornos tiroideos podrían estar involucrados en la etiología de un subgrupo de pacientes con LPO (15). *Robledo y cols.*(16) observaron como en su muestra de pacientes los pacientes con LPO sufrían de forma estadísticamente significativa más hipotiroidismo que un grupo control. Un 8,9% de los pacientes refirieron ser hipotiroideos en tratamiento con levotiroxina respecto a un 2,5% del grupo control. Lo que no está claro es si el uso de levotiroxina o la propia enfermedad, el hipotiroidismo, son factores etiológicos de la enfermedad. *García Pola y cols.* (13) también han confirmado dicha relación entre el LPO y el hipotiroidismo. Se observó como el uso de la levotiroxina era más común en pacientes con LPO que en el grupo control sin LPO, por lo que se indica una posible relación entre el hipotiroidismo tratado con levotiroxina y el LPO.

Existen estudios que han investigado la relación entre el LPO y las infecciones por el virus de la hepatitis C, encontrando una mayor prevalencia de hepatitis C en pacientes con LPO con lesiones erosivas, por lo que proponen que esta enfermedad hepática

puede ser una causa etiológica para el LPO. La asociación entre estas dos enfermedades es explicada a través de los hallazgos de secuencias víricas en el suero y en la mucosa de pacientes de LPO y otras de las teorías que se maneja es que sea una causa genética por la implicación del alelo HLA DR6 (12).

Varios estudios describen la relación entre el LPO y la diabetes mellitus, según estos trabajos los pacientes con diabetes tienen una prevalencia de más del 10% de LPO. Estos trabajos muestran que existe un mayor riesgo de presentar LPO en pacientes diagnosticados con diabetes mellitus, se cree que la relación entre ambas enfermedades es de naturaleza inmunológica, aunque otros autores asocian la relación a los fármacos que se indican para el tratamiento de la diabetes mellitus (28,29).

Existen también trabajos que muestran una relación entre LPO y la hipertensión arterial. En estos casos, se cree que la relación se debe a los fármacos antihipertensivos. De hecho, se ha visto que un 4,5% de los pacientes hipertensos sufren LPO. Existen diferentes fármacos antihipertensivos asociados con la aparición de reacciones liquenoides por lo que es posible que esta asociación se deba a mecanismos etiopatogénicos o a la influencia de los fármacos (30,31).

Los factores psicológicos, el estrés y la ansiedad también están siendo investigados pero los resultados en su mayoría son contradictorios o no concluyentes. En la mayoría de los casos se observa como los pacientes que padecen LPO sufren un deterioro o empeoramiento de los síntomas por exacerbación de las lesiones durante los periodos de crisis emocionales o ansiedad. Se manejan teorías de que el estrés influye en los parámetros inmunológicos y endocrinos que son importantes en los procesos fisiopatológicos del LPO (32).

Estas enfermedades sistémicas, que hemos comentado, podrían alterar las formas clínicas del LPO, su evolución, así como su tratamiento. Las diferentes enfermedades que sufren los pacientes con LPO podrían aumentar el riesgo de sufrir formas sintomáticas de LPO y también el riesgo de efectos secundarios. Por ejemplo, los pacientes con LPO diabéticos o en tratamiento con inmunosupresores o corticoides, por otro motivo, podrían tener más riesgo de sufrir candidiasis oral a la hora de usar corticoides tópicos para el tratamiento del LPO que los no diabéticos. O los pacientes hipertensos podrían tener una descompensación de su hipertensión arterial al ser tratados con corticoterapia. También los pacientes con LPO que reciben fármacos que

producen xerostomía, por otros motivos, podrían tener mayor riesgo de candidiasis, al estar reducido su flujo salival. Por tanto, sería conveniente ver como dichas enfermedades y sus tratamientos pueden influir de forma conjunta en las formas clínicas y los posibles efectos secundarios del tratamiento del LPO.

Los corticoides tópicos son el tratamiento estándar para el LPO, siempre es importante indicarlo en dosis terapéuticas y durante periodos no muy prolongados para así evitar los posibles efectos adversos que pueden producir. Los efectos secundarios que puede producir el uso de corticoides tópicos son: ardor en la boca, hipogeusia, leucoplasia vellosa oral y candidiasis. También se pueden producir reacciones de hipersensibilidad cuando se emplean de forma tópica, que se manifiesta por una excesiva salivación, mucosa eritematosa y edema. Los efectos adversos a nivel sistémico tras el uso de corticoides tópicos de alta potencia es la insuficiencia adrenal secundaria, el aumento de los valores de tensión arterial y glucemia (33). No existen protocolos aceptados por unanimidad para el tratamiento del LPO, pero la experiencia indica que ciertos pacientes requieren un largo periodo de tratamiento de mantenimiento para permanecer sin sintomatología, lo que aumenta el riesgo de sufrir los efectos adversos como el síndrome de Cushing caracterizado por cara de luna llena, hirsutismo y fragilidad capilar (34).

También existen diferentes fármacos que se han asociado a lesiones similares al LPO denominadas lesiones liquenoides. Entre los fármacos asociados a lesiones liquenoides se incluyen los antihipertensivos betabloqueantes, los antiinflamatorios no esteroideos, los antiglicemiantes, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, la dapsona, los diuréticos, las sales de oro y la penicilamina (1). Muchas veces, la asociación entre las lesiones de LPO y los fármacos utilizados es complicada de evaluar por diferentes motivos como la falta de datos clínicos e histopatológicos que lo diferencien de las lesiones de LPO, la no relación en el tiempo, el número de fármacos que recibe el paciente, ya que varios de ellos pueden asociarse a dichas lesiones y es complicado saber cuál es el posible origen del problema. De hecho, las reacciones liquenoides se parecen mucho al LPO tanto desde el punto de vista clínico como histológico. Clínicamente, siempre se comenta, que las reacciones liquenoides se diferencian por adoptar un patrón único unilateral y/o asimétrico, pero esto no siempre se observa cuando es asociado al uso de fármacos (1). Sería conveniente evaluar qué fármacos son los más utilizados en pacientes con LPO para valorar la posible relación

etiológica entre las dos variables. Además, la farmacoterapia podría aumentar la sintomatología en pacientes con LPO y los efectos secundarios, como hemos visto en el caso de las enfermedades sistémicas.

Se ha descrito como el LPO es una lesión potencialmente maligna, desde el primer informe clínico publicado en 1924, ha existido controversia con respecto a si debe considerarse una alteración potencialmente maligna. Pero desde 2005, la OMS en su Programa Mundial de Salud Bucal designó al LPO como condición premaligna (35). Las tasas de transformación maligna del LPO según los diferentes artículos varían de 0,4% a 12,5%, con una tasa promedio general de 1,09% citada en una reciente revisión sistemática en la que se incluyen 7.806 pacientes de LPO de 16 estudios (22). Algunos autores indican que no existe relación entre la forma clínica y el potencial de malignización (36), mientras que otros indican que hay mayor riesgo en las formas erosivas (21). Toda esta controversia sobre la malignización del LPO se debe a las discrepancias que existen para su correcto diagnóstico. La edad, las comorbilidades del paciente, el haber sufrido tumores previos, así como los tratamientos (inmunosupresores) por diferentes motivos o patologías podrían aumentar el riesgo de malignización. De hecho, existe bibliografía acerca de la importancia del seguimiento de los pacientes con LPO tratados con inmunosupresores que inhiben la activación de células T, ya que su uso continuado y prolongado de manera tópica o sistémica puede influenciar el desarrollo de neoplasias (11). Existen trabajos que han mostrado como el uso de tacrolimus tópico al 0,1%, podría ser agente causal del desarrollo de un carcinoma oral de células escamosas en lengua en un paciente tratado con el mismo para el LPO. Por tanto, la indicación de los inmunosupresores en el tratamiento de LPO debe ser restringida y monitoreada, además se debe informar al paciente sobre los posibles efectos adversos que puede originar (5,6,37). Sería conveniente evaluar si el sufrir otras enfermedades o el uso de fármacos para el tratamiento de otras patologías podría influir en la aparición del desarrollo de cáncer oral en lesiones de LPO.

A diferencia de otros trabajos que estudian cada una de las enfermedades y fármacos de forma aislada, este trabajo quiere evaluar de forma conjunta las patologías sistémicas y fármacos que utilizan los pacientes con LPO, ya que estas variables podrían influir en la aparición de cuadros sintomáticos de LPO, malignización de lesiones, así como en el manejo del tratamiento del LPO favoreciendo posibles efectos adversos del tratamiento.

### **3. HIPOTESIS Y OBJETIVOS**

#### **3.1. Hipótesis**

- Hipótesis nulas (H<sub>0</sub>):
  - No existe relación entre los cuadros sintomáticos de LPO y las enfermedades sistémicas y la ingesta de fármacos.
  - Los pacientes con LPO con otras comorbilidades y medicados con diferentes fármacos no tienen mayor riesgo de sufrir efectos secundarios tras el tratamiento para LPO.
  - No existe relación entre las diferentes enfermedades y el tratamiento con diferentes fármacos y un mayor riesgo de malignización del LPO.
- Hipótesis Alternativa (H<sub>1</sub>):
  - Existe relación entre los cuadros sintomáticos de LPO y sufrir ciertas enfermedades sistémicas y la ingesta de ciertos tipos de fármacos.
  - Los pacientes con LPO que sufren otras comorbilidades y que reciben por tanto tratamiento farmacológico para las mismas, tienen mayor riesgo de sufrir efectos secundarios tras el tratamiento para el LPO.
  - Existe relación entre las diferentes enfermedades y el tratamiento con diferentes fármacos y un mayor riesgo de malignización del LPO.

#### **3.2. Objetivos.**

Los objetivos de presente estudio son:

El objetivo principal de este estudio es describir las enfermedades generales y los fármacos que reciben los pacientes diagnosticados clínica e histológicamente de LPO del Posgrado Especialista en Medicina Oral de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid.

Además, como objetivos secundarios se quiere conocer la relación entre dichas enfermedades sistémicas y fármacos con la presencia de cuadros de LPO sintomáticos, los efectos adversos de los tratamientos con corticoides tópicos en estos pacientes y la malignización de las lesiones de LPO.

### Objetivos específicos:

- Analizar la relación entre las enfermedades sistémicas, aparte del LPO, que padecen los pacientes con LPO con la presencia de cuadros sintomáticos atrófico-erosivos.
- Analizar la relación entre los fármacos que reciben los pacientes con LPO para otras enfermedades sistémicas con la presencia de cuadros sintomáticos atrófico-erosivos.
- Analizar la relación entre las enfermedades sistémicas de los pacientes con LPO y los efectos adversos de los tratamientos con corticoides tópicos.
- Analizar la relación entre los fármacos que reciben los pacientes con LPO y los efectos adversos de los tratamientos con corticoides tópicos.
- Analizar si los casos de malignización de LPO se asocian a diferentes comorbilidades.
- Analizar si los casos de malignización de LPO se asocian al tratamiento con ciertos fármacos.

## **4. METODOLOGIA**

El siguiente Trabajo de Fin de Máster ha sido desarrollado en el Departamento de Especialidades Clínicas Odontológicas en el título Propio Especialista Universitario en Medicina Oral de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid.

### **4.1. Diseño del estudio**

Estudio retrospectivo con un periodo de inclusión de 1 año (abril de 2018 a abril de 2019).

### **4.2. Localización**

El estudio se ha desarrollado en el Título Propio Especialista en Medicina Oral del Departamento de Especialidades Clínicas Odontológicas de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid.

### **4.3. Muestra**

Al ser un estudio retrospectivo, la muestra estará limitada al número de pacientes con LPO correctamente diagnosticados clínica e histológicamente de LPO en el servicio de Posgrado Especialista en Medicina Oral de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid desde abril 2018 a abril de 2019. Se han extraído los datos de aquellos pacientes que cumplan con los criterios de inclusión nombrados más adelante. El estudio ha llevado a cabo cumpliendo los principios éticos de la declaración de Helsinki. Esta investigación fue sometida a la aprobación del Comité Ético del Hospital Clínico San Carlos de Madrid (Código 19/193-E\_TFM).

#### **4.4. Criterios de inclusión y exclusión**

##### Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años diagnosticados clínica e histológicamente de LPO en el Posgrado Especialista en Medicina Oral de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid desde abril de 2018 a abril de 2019.
- Los pacientes debían cumplir los criterios diagnósticos para el LPO de la American of Academy of Oral and Maxilofacial Pathology de 2016 (19).

##### Criterios de excusión

- Pacientes que no estén diagnosticados clínica e histológicamente con LPO siguiendo los criterios anteriores.
- Pacientes cuya historia clínica estuviera incompleta.

#### **4.5. Variables del estudio**

Las variables independientes serán:

- Sexo
- Edad
- Hábito de tabaco
- Hábito de alcohol
- Enfermedades sistémicas (número y tipo)
- Fármacos que toma habitualmente el paciente (número y tipo)
- Tratamiento administrado para los cuadros sintomáticos de LPO y posología

Las variables dependientes serán:

- Tipo y localización de las lesiones de LPO (intra y extraorales). Se determinará que un paciente tiene un cuadro atrófico-erosivo cuando presente lesiones eritematosas (atróficas), erosivas-descamativas o ulcerosas que pueden acompañarse de escozor, ardor o picor y que precisan por tanto tratamiento. Estas lesiones pueden cohabitar con lesiones blancas tipo reticular o en placa.
- Efectos secundarios del tratamiento para el LPO.



- Malignización del LPO. La malignización sólo se valorará de forma retrospectiva mediante el diagnóstico clínico e histológico de carcinoma oral de células escamosas de los casos de LPO estudiados.

#### **4.6. Descripción del procedimiento**

Se incluirán los pacientes atendidos en el Posgrado Especialista en Medicina Oral de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid en el periodo abril 2018- abril 2019 diagnosticados clínico e histológicamente con LPO. De estos pacientes se realizará una recopilación de datos médicos presentes en sus historias clínicas en el programa SALUD.

#### **4.7. Consideraciones éticas**

Considerando el carácter retrospectivo del estudio no se ha solicitado de forma expresa el Consentimiento Informado por considerarse medidas desproporcionadas tener que citar o llamar a los pacientes, no existiendo ningún tipo de intervención sobre los pacientes. Además se garantiza en todo momento el manejo confidencial de los datos. El estudio se ha llevado a cabo cumpliendo los principios éticos de la declaración de Helsinki. Se han extraído los datos de aquellos pacientes que cumplan con los criterios de inclusión nombrados anteriormente. Todos los miembros que han participado en este trabajo mantendrán la confidencialidad de los datos de acuerdo con la normativa vigente (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales).

Esta investigación fue sometida a la aprobación del Comité Ético del Hospital Clínico San Carlos de Madrid (Código 19/193-E\_TFM).

#### **4.8. Recogida de datos**

- Codificación

Los datos clínicos se han obtenido de las historias de los pacientes que han asistido al Posgrado Especialista en Medicina Oral de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid en el periodo 2018-2019 diagnosticados de LPO.

Los datos han sido extraídos por las profesoras del título propio Especialista Universitario en Medicina Oral Lucía Ramírez Martínez-Acitores, Carmen Vallina Fernández-Kelly y Rosa M<sup>a</sup> López-Pintor Muñoz. Cada paciente ha recibido un código que ha sido el número correlativo según la fecha de atención por primera vez en nuestro servicio.

- Registro de datos

El registro y el almacenamiento de los datos se ha llevado a cabo en formato electrónico en una tabla de Excel. La responsable de la recogida, introducción de todos los datos en la base de datos ha sido la Dra. Rosa María López-Pintor Muñoz.

#### **4.9. Análisis estadístico.**

Los datos se han analizado mediante el programa informático SPSS versión 25.0 para Windows. Para el análisis estadístico se ha realizado un análisis descriptivo de todas las variables. Las variables cuantitativas se mostrarán en media  $\pm$  desviación estándar y las cualitativas en número y proporción. El análisis inferencial entre las diferentes medicaciones y fármacos y las variables cualitativas analizadas se ha realizado utilizando una tabla de contingencia y utilizando los estadísticos Chi cuadrado de Pearson o, en su defecto, el estadístico de Fischer. Para buscar posibles relaciones entre los fármacos y las enfermedades y las variables cuantitativas se utilizó la U-Mann Whitney, ya que las variables no cumplían criterios de normalidad al aplicar la prueba de Kolmogorov Smirnov.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Estadística Descriptiva.

Se obtuvo una muestra de 40 pacientes diagnosticados clínica e histológicamente con LPO. Un 17,5% fueron hombres y un 82,5% mujeres con una media de edad de  $64,38 \pm 9,47$  años. Un 12,5% de los pacientes eran fumadores y solo un 2,5% eran consumidores habituales de alcohol (Tabla 1).

De nuestra muestra de 40 pacientes, un 52,5% presentaron cuadros de LPO sintomáticos. Un 17,9% de los pacientes referían tener dificultad para comer o beber y un 17,5% además sufrían xerostomía. Los brotes de LPO tuvieron una media de aparición de  $0,39 \pm 0,61$  durante 12 meses (abril 2018-abril 2019). Un 5% de los pacientes además de las lesiones de LPO tenían afectación cutánea y otro 5% afectación genital. (Tabla 1)

Tabla 1. Variables descriptivas de los pacientes incluidos.

Variables	Número (%) o Media $\pm$ DE
<b>Sexo</b>	
Mujeres	33(82,5%)
Varones	7(17,5%)
<b>Edad</b>	$64,38 \pm 9,47$
<b>Alcohol</b>	1(2,5%)
<b>Tabaco</b>	5(12,5%)
<b>Sintomatología de LPO</b>	21(52,5%)
Dificultad para comer o beber	7(17,9%)
Xerostomía	7(17,5%)
<b>N.º de cigarrillos/día</b>	$1,75 \pm 4,77$
<b>N.º de fármacos/día</b>	$2,71 \pm 1,95$
<b>Dosis de Alcohol/día</b>	0
<b>Brotos en 12 meses</b>	$0,39 \pm 0,61$
<b>Manifestaciones extraorales</b>	
Liquen plano cutáneo	2(5%)
Liquen plano genital	2(5%)

Del total de la muestra, 72,5% pacientes padecían diferentes enfermedades sistémicas además del LPO. De los 29 pacientes que padecían alteraciones sistémicas se observó como las enfermedades más prevalentes fueron el hipotiroidismo (30% de los pacientes), seguida de hipertensión arterial (HTA) (22,5% de los pacientes), problemas psicológicos (20% de los pacientes), asma (15% de los pacientes), diabetes (12,5% de los pacientes) y otras enfermedades menos frecuentes como enfermedades autoinmunes, hepatitis C, inmunosupresión, trastornos de colon y hernia de hiato (Tabla 2).

**Tabla 2. Enfermedades sistémicas de los pacientes estudiados.**

<b>Enfermedades Sistémicas</b>	<b>Número (%)</b>
<b>Enfermedades sistémicas</b>	29(72,5%)
<b>Hipotiroidismo</b>	12(30%)
<b>Problemas psicológicos</b>	8(20%)
<b>HTA</b>	9(22,5%)
<b>Diabetes</b>	5(12,5%)
<b>Asma</b>	6(15%)
<b>Enfermedades autoinmunes</b>	4(10%)
<b>Trastornos de Colon</b>	4(10%)
<b>Hernia de hiato</b>	4(10%)
<b>Hepatitis C</b>	1(2,5%)
<b>Inmunosupresión</b>	1(2,5%)

Muchos de los pacientes con LPO tomaban diferentes fármacos como tratamiento de las enfermedades sistémicas que padecían. El medicamento más frecuentemente utilizado fue la levotiroxina 25%, seguido de la simvastatina 15%, omeprazol 12,5% y otros menos frecuentes como el bromazepan, ácido acetilsalicílico y enalapril con un 10% cada uno de ellos (Tabla 3).

**Tabla 3. Fármacos utilizados por los pacientes con LPO.**

<b>Medicamentos</b>	<b>Número (%)</b>
<b>Levotiroxina</b>	10(25%)
<b>Simvastatina</b>	6 (15%)
<b>Omeprazol</b>	5 (12,5%)
<b>Bromazepan</b>	4 (10%)
<b>Ácido Acetilsalicílico</b>	4 (10%)
<b>Enalapril</b>	4 (10%)

Respecto a las formas clínicas del LPO un 87,5% de los pacientes padecían LPO de tipo reticular, un 50% lesiones de tipo erosivo, un 30% lesiones atróficas y un menor número de pacientes lesiones en placa y de tipo bulloso (Tabla 4).

**Tabla 4. Formas clínicas del LPO en los pacientes estudiados.**

<b>Tipo de lesión</b>	<b>Número (%)</b>
<b>Reticular</b>	35 (87,5%)
<b>Erosivo</b>	20 (50%)
<b>Atrófico</b>	12 (30%)
<b>Placa</b>	2 (5%)
<b>Bullosa</b>	2 (5%)

Las lesiones de LPO se localizaron con mayor frecuencia en la mucosa yugal (85% de los pacientes), en un 62,5% de los pacientes se localizaron en la encía y en un 30% de los casos se localizaron en los bordes laterales de la lengua. El LPO también afectó el paladar duro, dorso lingual, cara ventral de la lengua, paladar blando, suelo de la boca y labio, pero en un menor porcentaje. Cabe destacar que un 75% de los pacientes tenían lesiones en múltiples localizaciones (Tabla 5).

**Tabla 5. Localización de las lesiones en los pacientes con LPO.**

<b>Localización de la lesión</b>	<b>Número (%)</b>
<b>Localización múltiple</b>	30(75%)
<b>Mucosa yugal</b>	34(85%)
<b>Encía</b>	25(62,5%)
<b>Bordes laterales de la lengua</b>	12(30%)
<b>Labio</b>	7(17,5%)
<b>Dorso de la lengua</b>	5(12,5%)
<b>Paladar duro</b>	4(10%)
<b>Suelo de la boca</b>	3(7,5%)
<b>Cara ventral de la lengua</b>	2(5%)
<b>Paladar blando</b>	2(5%)

De los 40 pacientes con LPO, solo un 45% recibió tratamiento para el mismo. Un 40% de estos pacientes fueron tratados con corticoides en colutorio y un 12,5% con corticoides en orabase. Un 7,5% recibieron ambas formas de administración. Los corticoides más utilizados fueron, acetónido de triamcinolona (30%), propionato de clobetasol (25%) y un 2,5% acetónido de fluocinolona. Un 17,5% de los pacientes recibieron varios tratamientos. En un 20% de los casos se asoció el tratamiento con corticoides al uso de nistatina para evitar la aparición de candidiasis (Tabla 6). Seis pacientes (16%) padecieron efectos secundarios por el tratamiento con corticoides administrado. Los efectos secundarios por el uso de corticoides fueron: 2 pacientes con síndrome de Cushing (cara de luna llena, hematomas, arañas vasculares), 2 pacientes con boca seca, 1 paciente que refirió aumento de la tensión arterial y 1 paciente que sufrió candidiasis oral.

**Tabla 6. Tratamiento de los casos de LPO.**

Tratamiento	Numero (%)
<b>Tratamiento para LPO</b>	18 (45%)
<b>Colutorio</b>	16 (40%)
<b>Orabase</b>	5 (12,5%)
<b>Acetónico triamcinolona</b>	12 (30%)
<b>Propionato de Clobetasol</b>	10 (25%)
<b>Acetónico fluocinolona</b>	1 (2,5%)
<b>Asociado a nistatina</b>	8 (20%)

No se observó ningún caso de malignización de LPO en la muestra estudiada.

## 5.2. Estadística Inferencial.

Al evaluar la relación entre las diferentes enfermedades sistémicas y los cuadros sintomáticos de LPO (52,5%), no pudimos observar ninguna relación estadísticamente significativa. Tampoco pudimos observar relación entre el número de enfermedades sistémicas por paciente con los cuadros sintomáticos de LPO, la media de enfermedades sistémicas en los pacientes con LPO sintomático fue de  $2,19 \pm 1,25$  y en los pacientes con LPO no sintomático  $2,32 \pm 2,06$  ( $p=0,79$ ). (Tabla 7).

**Tabla 7. Relación entre las enfermedades sistémicas y los cuadros sintomáticos de LPO.**

Enfermedades Sistémicas	Asintomáticos	Sintomáticos	<i>P</i>
<b>Presencia de enfermedades sistémicas</b>	19 (73,3%)	21 (71,4%)	0,87 <sup>a</sup>
<b>Hipotiroidismo</b>	6 (31,6%)	6 (28,6%)	0,83 <sup>a</sup>
<b>HTA</b>	5 (26,3%)	4 (19%)	0,71 <sup>b</sup>
<b>Hernia de hiato</b>	4 (21,2%)	0 (0%)	0,42 <sup>b</sup>
<b>Trastornos de Colon</b>	3 (15,8%)	1 (4,8%)	0,33 <sup>b</sup>
<b>Enfermedades autoinmunes</b>	2 (10,5%)	2 (9,6%)	0,51 <sup>a</sup>
<b>Diabetes</b>	2 (10,5%)	3 (14,3%)	1,00 <sup>b</sup>
<b>Problemas psicológicos</b>	2 (10,5%)	6 (28,6%)	0,24 <sup>b</sup>
<b>Asma</b>	2 (10,5%)	4 (19%)	0,66 <sup>b</sup>
<b>Hepatitis C</b>	1 (5,3%)	0 (0%)	0,47 <sup>b</sup>
<b>Inmunosupresión</b>	1 (5,3%)	0 (0%)	0,47 <sup>b</sup>

Test estadístico: Chi cuadrado de Pearson<sup>a</sup>. Prueba exacta de Fisher<sup>b</sup>

Tampoco obtuvimos resultados significativos al valorar la relación entre los cuadros sintomáticos de LPO y la ingesta de medicamentos como se puede observar en la tabla 8. Pero si pudimos observar como los pacientes con cuadros sintomáticos de LPO tomaban mayor número de fármacos ( $2,71 \pm 1,95$  vs.  $1,68 \pm 1,29$ ) diarios de forma casi estadísticamente significativa ( $p= 0,069$ ).

**Tabla 8. Relación entre los fármacos recibidos y los cuadros sintomáticos de LPO.**

Fármacos	Asintomáticos	Sintomáticos	P
Levotiroxina	5 (26,3%)	5 (23,8%)	1,00 <sup>b</sup>
Omeprazol	3 (15,8%)	2 (9,5%)	0,65 <sup>b</sup>
Enalapril	3 (15,8%)	1 (4,8%)	0,33 <sup>b</sup>
Bromozepan	2 (10,5%)	2 (9,5%)	1,00 <sup>b</sup>
Simvastatina	2 (10,5%)	4 (19%)	0,66 <sup>b</sup>
Ácido Acetilsalicílico	1 (5,3%)	3 (14,3%)	0,60 <sup>b</sup>

Test estadístico: Chi cuadrado de Pearson<sup>a</sup>. Prueba exacta de Fisher<sup>b</sup>

También se investigó la relación de los efectos secundarios producidos por los corticoides tópicos para el tratamiento del LPO y las enfermedades sistémicas y la ingesta de medicamentos. En relación con las enfermedades sistémicas y los efectos secundarios no se obtuvo ningún resultado estadísticamente significativo con ninguna de las enfermedades sistémicas relacionadas (Tabla 9). Tampoco se encontró relación entre sufrir efectos secundarios del tratamiento y el número de enfermedades sistémicas ( $2,50 \pm 1,22$  vs.  $2,21 \pm 1,74$ ;  $p= 0,40$ ).



**Tabla 9. Relación entre las enfermedades sistémicas y los efectos secundarios al uso de corticoides para el tratamiento del LPO.**

<b>Enfermedades sistémicas</b>	<b>Pacientes sin efectos Secundarios</b>	<b>Pacientes con efectos Secundarios</b>	<b>P</b>
<b>Presencia de enfermedades sistémicas</b>	24 (70,6%)	5 (83,3%)	1,00 <sup>b</sup>
<b>Hipotiroidismo</b>	11 (32,4%)	1 (16,7%)	0,64 <sup>b</sup>
<b>HTA</b>	8 (23,5%)	1 (16,7%)	1,00 <sup>b</sup>
<b>Problemas psicológicos</b>	7 (20,6%)	1 (16,7%)	1,00 <sup>b</sup>
<b>Diabetes</b>	5 (14,7%)	0 (0%)	1,00 <sup>b</sup>
<b>Asma</b>	4 (11,8%)	2 (33,3%)	0,21 <sup>b</sup>
<b>Trastornos de Colon</b>	4 (11,8%)	0 (0%)	1,00 <sup>b</sup>
<b>Hernia de hiato</b>	4 (11,8%)	0 (0%)	1,00 <sup>b</sup>
<b>Enfermedades autoinmunes</b>	3 (8,8%)	1 (16,7%)	0,44 <sup>a</sup>
<b>Hepatitis C</b>	1 (2,9%)	0 (0%)	1,00 <sup>b</sup>
<b>Inmunosupresión</b>	1 (2,9%)	0 (0%)	1,00 <sup>b</sup>

Test estadístico: Chi cuadrado de Pearson<sup>a</sup>. Prueba exacta de Fisher<sup>b</sup>

De igual forma cuando relacionamos la ingesta de medicamentos y los efectos secundarios por el uso de tratamiento con corticoides para el LPO no se obtuvo ningún resultado estadísticamente significativo (Tabla 10). Los pacientes con efectos secundarios recibían mayor número de medicamentos diariamente pero el resultado no fue estadísticamente significativo ( $3,67 \pm 3,01$  vs.  $1,97 \pm 1,31$ ;  $p = 0,14$ ).

**Tabla 10. Relación entre los medicamentos y los efectos secundarios al uso de corticoides para el tratamiento del LPO**

<b>Medicamentos</b>	<b>Sin efectos Secundarios</b>	<b>Con efectos Secundarios</b>	<b>P</b>
<b>Levotiroxina</b>	10 (29,4%)	0 (0%)	0,30 <sup>b</sup>
<b>Simvastatina</b>	5 (14,7%)	1 (16,7%)	1,00 <sup>b</sup>
<b>Bromazepan</b>	3 (8,8%)	1 (16,7%)	0,49 <sup>b</sup>
<b>Ácido Acetilsalicílico</b>	3 (8,8%)	1 (16,7%)	0,49 <sup>b</sup>
<b>Enalapril</b>	3 (8,8%)	1 (16,7%)	0,49 <sup>b</sup>
<b>Omeprazol</b>	3 (8,8%)	2 (33,3%)	0,15 <sup>b</sup>

Test estadístico: Chi cuadrado de Pearson<sup>a</sup>. Prueba exacta de Fisher<sup>b</sup>

No pudimos realizar análisis de resultados respecto a la malignización del LPO, ya que no hubo ningún caso de malignización.

## 6. DISCUSIÓN

El LPO es una enfermedad crónica, inflamatoria, cuya etiología sigue siendo desconocida. Como vimos en la introducción el LPO es más prevalente en mujeres que en hombres y la edad media de diagnóstico suele ser a partir de los 55 y 60 años (1,6,25). Nuestros datos afirman estos resultados el LPO apareció en 82,5% de los casos en mujeres. La edad media de aparición fue de  $64,38 \pm 9,47$ .

De Rossi (38) en su estudio del 2014 refiere que un tercio los pacientes de LPO experimentan molestias, que pueden ser de intensidad variable y pueden exacerbarse con algunos alimentos o bebidas. Sin embargo otros estudios muestran como esta sintomatología también puede presentarse de forma espontánea y muchos de los pacientes sufren de aspereza, flexibilidad reducida de la mucosa y limitada apertura de la boca, reduciendo su calidad de vida (19). Nuestros resultados muestran un porcentaje mayor, un 52,5% de los pacientes con LPO de nuestro estudio presentaban sintomatología y un 17,9% referían molestias con comidas y bebidas. Probablemente esto sea debido a que el paciente no acude a un centro de atención especializada, como es el caso del servicio de donde se extrajo la muestra, hasta que no comienza a tener sintomatología.

La localización de las lesiones de LPO pueden variar aunque algunos trabajos muestran como las lesiones suelen aparecer con mayor frecuencia en la mucosa yugal, encía y lengua (5,25,39). Las localizaciones del LPO con menor frecuencia son lesiones en el paladar, el suelo de boca y el labio superior. (10,18,40) *Camacho-Alonso y cols.* afirman que el LPO es una enfermedad caracterizada por ser múltiple, bilateral y simétrica (40). Las lesiones de LPO de tipo eritematoso afectan la encía gingival utilizando el termino clínico descriptivo de gingivitis descamativa pero también puede aparecer en otras localizaciones como mucosa yugal y bordes laterales de la lengua (10). En nuestro caso también observamos la presencia de lesiones en dichas localizaciones y pudimos ver como el 75% de los pacientes sufrían lesiones múltiples.

Dentro de los tipos clínicos de LPO encontramos 5 variantes que pueden estar aisladas o en combinación: reticular, erosivo, atrófico, en placa y bulloso. El tipo clínico de LPO más frecuente es el tipo reticular, que es un rasgo característico del LPO, observando las líneas blancas finas denominadas estrías de Wickham (41). *Camacho-Alonso y Cols*

(40) en su investigación realizada en 2007, muestra que las lesiones reticulares fueron las más frecuentes, 42,7% de su muestra. En nuestro caso observamos que la forma reticular era la más frecuente con una prevalencia de 87,5% de la muestra, superior a la comentada en el artículo anterior.

Existen trabajos que muestran como las lesiones extraorales del LPO son ignoradas la mayoría de las veces, bien sean lesiones cutáneas o genitales. Las lesiones genitales pueden aparecer de forma aislada o en conjunto con otras manifestaciones en otras localizaciones. Según algunos trabajos un 50% de las mujeres que sufren de LPO presentan lesiones en los genitales. Con respecto a las lesiones cutáneas de liquen plano los estudios refieren que un tercio de los pacientes que sufren LPO también presentan lesiones cutáneas. Las lesiones cutáneas aparecen en los brazos, piernas o superficies flexoras y presentan prurito. Según *Cassol-Spanemberg y cols.* (42) en 2019, un 12,5% de los pacientes con liquen plano padecían lesiones genitales y el 22% lesiones orales. En nuestra muestra el 5% de los pacientes con LPO sufrían lesiones cutáneas y el 5% lesiones genitales de liquen plano en combinación con lesiones de LPO. En la mayoría de los casos la primera manifestación del liquen plano se observa en la cavidad bucal, pero creemos que todos los pacientes con LPO deberían someterse a un examen riguroso para valorar manifestaciones extraorales de la misma.

Actualmente (2) existen diferentes trabajos de investigación que han buscado la relación de entre el LPO y ciertas enfermedades sistémicas e ingesta de fármacos. Existen trabajos que han relacionado la aparición de LPO con alteraciones como estrés o ansiedad, HTA, diabetes mellitus, hipotiroidismo, hepatitis C (5,10,40). En nuestra investigación el 72,5% de los pacientes padecían enfermedades sistémicas probablemente debido a la edad avanzada.

En los últimos años se han relacionado las enfermedades de origen autoinmune con las lesiones de LPO, entre estas destaca la relación con las patologías asociadas a las glándulas tiroideas, especialmente el hipotiroidismo. En el 2009 se presentó el primer estudio de casos y controles en el que se asoció el LPO con el hipotiroidismo (43). Posteriormente varios autores (13,15,44) reflejan una mayor prevalencia de hipotiroidismo en pacientes con lesiones de LPO. Los autores muestran que la relación puede deberse a dos razones, una de ellas es la medicación con levotiroxina y la otra la presencia de una condición tiroidea autoinmune subyacente. *García Pola y cols.*(13) observaron en su estudio una relación estadísticamente significativa entre el LPO y el

hipotiroidismo. Sus resultados muestran como los pacientes con LPO recibían más levotiroxina que el grupo control, lo que confirma la relación entre las lesiones de LPO y la medicación. *Robledo y cols.* (14,15) en sus dos estudios investigan la relación entre el LPO y el hipotiroidismo, obteniendo que un 8,9% de los pacientes con LPO de su estudio refirieron padecer de hipotiroidismo y estar en tratamiento con levotiroxina. Lo que aún se mantiene en duda es si la relación se debe al hipotiroidismo como tal o a la ingesta de levotiroxina. En nuestra muestra la enfermedad sistémica más frecuente en los pacientes con LPO fue el hipotiroidismo. Del mismo modo el fármaco más frecuente fue la levotiroxina, un 25% de los sujetos estudiados. De todos modos, no pudimos observar una relación significativa entre la presencia de cuadros sintomáticos de LPO y efectos secundarios del tratamiento con corticoides tópicos y el hipotiroidismo o el uso de levotiroxina.

Se ha establecido una relación entre el estrés psicológico y el inicio de las lesiones de LPO, aunque los resultados son contradictorios (45). Algunos estudios indican que los momentos de mayor estrés dan inicio a la enfermedad en un 10-68% de los pacientes con LPO (32), mientras que otros estudios no encontraron evidencia suficiente que avale esta asociación (45). Es frecuente que los pacientes con LPO refieran un exacerbamiento de los síntomas durante periodos de mayor tensión o crisis emocional (46). En nuestro estudio el 20% de pacientes tenían problemas psicológicos de diferente índole, entre ellos la depresión y la ansiedad, y un 28,6% de estos pacientes refirieron tener sintomatología, aunque no encontramos resultados estadísticamente significativos. Tampoco encontramos relación con fármacos utilizados para este tipo de problemas como es el bromazepam.

La hipertensión arterial también se ha relaciona con los mecanismos etiopatogénicos del LPO, igualmente existen estudios que indican que esta relación se debe los diferentes fármacos antihipertensivos, aunque estos están mayormente asociados a las reacciones liquenoides (31). El estudio realizado por *Kumar y cols.* (30) indica que un 4,5% de los pacientes hipertensos de su estudio tenían presencia de lesiones de LPO. En nuestro estudio un 22,5% de los pacientes con LPO fueron hipertensos. No encontramos sin embargo relación entre la hipertensión y los cuadros sintomáticos de LPO y los efectos secundarios del tratamiento con corticoides tópicos. Tampoco pudimos encontrar relación con la ingesta de fármacos antihipertensivos.

Existen estudios que muestran como un 10% de los pacientes con LPO sufren diabetes mellitus (28). También existen trabajos que comentan que los pacientes que sufren diabetes mellitus tienen un riesgo aumentado de presentar LPO. La asociación se atribuye a dos causas: a causas de naturaleza inmunológica o a los fármacos que se indican para el tratamiento de la diabetes mellitus. El metaanálisis realizado por *Mozaffari y cols.* mostró una alta prevalencia de LPO en pacientes diabéticos, un 9,3% de los pacientes con diabetes mellitus sufrían LPO en comparación con los pacientes del grupo control, aunque su asociación no fue significativa (29). Existen estudios que aceptan que los pacientes con LPO no tienen riesgo significativo de presentar diabetes, pero que los pacientes con diabetes tienen mayor tendencia a desarrollar LPO de tipo erosivo y con localización en el dorso lingual (47). Un 12,5% de los pacientes con LPO de nuestro estudio sufrían diabetes mellitus, datos muy similares a los publicados (10%). La mayoría de los pacientes de nuestro trabajo con diabetes mellitus refirieron tener sintomatología, aunque no obtuvimos resultados estadísticamente significativos, tampoco observamos que estos pacientes tuvieran mayor riesgo de efectos secundarios al recibir tratamiento con corticoides.

Una de las enfermedades sistémicas más relacionadas con el LPO es la hepatitis C que puede ser un factor etológico de LPO, ya que algunos autores describen que el LPO es una de sus manifestaciones extrahepáticas(6,41). Sin embargo, en nuestro trabajo sólo un paciente (2,5%) sufrió hepatitis C y LPO, por lo que no encontramos ninguna asociación. Aunque en nuestro estudio esta enfermedad no fuera prevalente si que en otros trabajos se ha observado dicha relación, mostrando una alta prevalencia en pacientes con LPO, principalmente en poblaciones del Mediterráneo y Asia, por lo que se ha sugerido una heterogeneidad geográfica, siendo explicada como una predisposición genética (48). Otro hallazgo relevante es que las lesiones de LPO pueden verse empeoradas por el tratamiento con el antiviral con interferón alfa que se les administra a los pacientes con el virus de la hepatitis C (49).

Existen ciertos elementos que debemos tener en cuenta para el tratamiento de lesiones de LPO, la cronicidad de la enfermedad, la presencia de lesiones en localizaciones extraorales, el historial médico del paciente, la comorbilidad y la condición de la cavidad oral. Todos estos elementos pueden dificultar el tratamiento de esta entidad. Cuando se trata el LPO se deben priorizan ciertos objetivos que son: el control de los síntomas, la curación de lesiones atrófico-erosivas y disminuir al mínimo el riesgo de

malignización. La primera elección para el tratamiento de pacientes con LPO con los corticoides tópicos. Muchas veces la elección del tratamiento es compleja, teniendo en cuenta que la respuesta de estos medicamentos puede ser diferente de un paciente a otro, y que en revisiones sistemáticas previas no hay resultados de que corticoide es más efectivo que otro (50).

*García-Pola y cols.* (50), en su revisión sistemática realizada en el 2017, destaca que existen varias opciones terapéuticas para tratar la forma atróficas y erosivas del LPO. El primer abordaje son los glucocorticoides de mayor o menor potencia de acción dependiendo de cada caso y otra de sus alternativas son los fármacos inhibidores de la calcineurina como primera opción el tacrolimús tópico al 0,1%. Para aquellas lesiones persistentes de LPO se indica administración por vía sistémica de prednisona calculándolo de forma individualizada para cada paciente. *Al-Hashimi* (5) realiza una investigación sobre el uso de corticoides para el tratamiento de las lesiones de LPO, en que se compara los diferentes tipos de corticoides, sus concentraciones y el tipo de aplicación, sus resultados afirman que el uso de corticoides es efectivo para el tratamiento de LPO y sugiere el uso de corticoides tópicos en enjuagues para pacientes con lesiones sintomáticas generalizadas, ya que no son de fácil acceso, también que es poco probable que los corticoides tópicos produzcan efectos secundarios graves. Solo un 40% de los pacientes de nuestra muestra recibió tratamiento para las lesiones de LPO, en su mayoría fueron corticoides tópicos en colutorios, orabase o la combinación de ambos. De los pacientes que recibieron tratamiento un 16% mostraron sufrir efectos secundarios tras la administración de corticoides. Entre los efectos secundarios observados se encuentran: 2 pacientes con síndrome de Cushing (cara de luna llena, hematomas, arañas vasculares), 2 pacientes con boca seca, 1 paciente que refirió aumento de la tensión arterial y 1 paciente que sufrió candidiasis oral. En nuestro grupo de pacientes con LPO el 87,5% de los pacientes sufrían enfermedades sistémicas y recibían diferentes fármacos pero no pudimos observar relación entre estas variables y la aparición de efectos secundarios. Creemos que es necesario ampliar el tamaño muestral para poder analizar este aspecto en futuros estudios.

Debemos también destacar que en nuestro caso no observamos ningún caso de malignización de lesiones previas de LPO. Como vimos la tasa de transformación maligna se encuentra entre el 0,2% y el 0,5% (51). Al ser dicha transformación maligna muy baja es necesario la realización de estudios a más largo plazo para poder evaluar

correctamente esta variable. Por parte del odontólogo siempre se debe insistir a los pacientes con LPO que deben evitar los hábitos de tabaco y consumo de alcohol, del mismo modo deben acudir periódicamente a sus revisiones para diagnosticar la aparición de posibles carcinomas de células escamosas en estadios poco avanzados (5).

### **Limitaciones y futuros estudios**

Una de las limitaciones de este trabajo fue el obtener los resultados de las historias clínicas de los pacientes. Muchas veces el operador que atiende al paciente puede no reflejar alguna enfermedad o fármaco que el paciente recibe o el paciente puede no manifestar sufrir alguna enfermedad.

Otra limitación es el número de pacientes, por ello es necesario ampliar el tamaño de la muestra recogida en futuros trabajos, ampliando el tiempo de recogida para ello.

Este trabajo nos ha ayudado a detectar las comorbilidades más frecuentemente asociadas que deberían ser confirmados en futuros estudios con un diseño caso-control. Entre ellas cabe destacar el hipotiroidismo, la hipertensión, la diabetes y los problemas psicológicos.



## 7. CONCLUSIONES

Las conclusiones del presente estudio son las siguientes:

- No se observó relación entre sufrir enfermedades sistémicas y la presencia de cuadros sintomáticos atrófico-erosivos.
- No se observó relación entre la ingesta de medicamentos y la presencia de cuadros sintomáticos atrófico-erosivos.
- No se observó relación entre sufrir enfermedades sistémicas y la presencia de efectos adversos al uso de corticoides tópicos para el tratamiento de LPO.
- No se observó relación entre la ingesta de medicamentos y la presencia de efectos adversos al uso de corticoides tópicos para el tratamiento de LPO.
- No se pudo estudiar la relación entre sufrir otras enfermedades, aparte del LPO, y la ingesta de medicamentos y la malignización de lesiones de LPO, ya que no se presentó ningún caso.
- Es necesario realizar futuros estudios a largo plazo con un mayor tamaño muestral para poder evaluar correctamente la relación entre las variables estudiadas.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. JV Bagan. Medicina y Patología Bucal. Liquen plano y reacciones liquenoides. Edita. Medicina Oral, S.L; 2013. 15:234-45.
2. Olson MA, Rogers RS, Bruce AJ. Oral lichen planus. Clin Dermatol. 2016;34(4):495-504.
3. Au J, Patel D, Campbell JH. Oral Lichen Planus. Oral Maxillofac Surg Clin N Am. 2013;25(1):93-100.
4. Ramos-e-Silva M, Jacques C de-Moura-Castro, Carneiro SC da S. Premalignant nature of oral and vulval lichen planus: facts and controversies. Clin Dermatol. 2010;28(5):563-7.
5. Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart PB, Wray D, Brennan M, Migliorati CA, et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology. 2007;103:S25.e1-S25.e12.
6. Carrozzo M, Thorpe R. Oral lichen planus: a review. Minerva Stomatol. 2009;58(10):519-37.
7. Gorouhi F, Davari P, Fazel N. Cutaneous and Mucosal Lichen Planus: A Comprehensive Review of Clinical Subtypes, Risk Factors, Diagnosis, and Prognosis. The Scientific World Journal. 2014; 74:26-28
8. Sousa FACC de, Rosa LEB. Oral lichen planus: clinical and histopathological considerations. Rev Bras Otorrinolaringol.2008;74(2):284-92.
9. Schifter M, Fernando SL, Li J. Oral Lichen Planus. Skin Biopsy - Diagn Treat 2013:149-175
10. Alrashdan MS, Cirillo N, McCullough M. Oral lichen planus: a literature review and update. Arch Dermatol Res 2016;308(8):539-51.
11. Lodi G, Scully C, Carrozzo M, Griffiths M, Sugerman PB, Thongprasom K. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 1. Viral infections and etiopathogenesis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2005;100(1):40-51.
12. Carrozzo M, Brancatello F, Dametto E, Arduino P, Pentenero M, Rendine S, et al. Hepatitis C virus-associated oral lichen planus: is the geographical heterogeneity related to HLA-DR6? J Oral Pathol Med. 2005;34(4):204-8.
13. 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.

14. Robledo-Sierra J, Landin-Wilhelmsen K, Nyström HF, Eggertsen R, Larsson L, Dafar A, et al. A mechanistic linkage between oral lichen planus and autoimmune thyroid disease. *Oral Dis.* 2018;24(6):1001-11.
15. Robledo-Sierra J, Landin-Wilhelmsen K, Nyström HF, Mattsson U, Jontell M. Clinical characteristics of patients with concomitant oral lichen planus and thyroid disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;120(5):602-8.
16. Robledo-Sierra J, Mattsson U, Jontell M. Use of systemic medication in patients with oral lichen planus – a possible association with hypothyroidism. *Oral Dis.* 2013;19(3):313-9.
17. Santoro A, Majorana A, Bardellini E, Festa S, Sapelli P, Facchetti F. NF-κB expression in oral and cutaneous lichen planus. *J Pathol.* 2003;201(3):466-72.
18. Eisen D, Carrozzo M, Sebastian J-VB, Thongprasom K. Number V Oral lichen planus: clinical features and management. *Oral Dis.* 2005;11(6):338-49.
19. Cheng Y-SL, Gould A, Kurago Z, Fantasia J, Muller S. Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;122(3):332-54.
20. WHO Collaborating centre for oral precancerous lesions definition of leukoplakia and related lesions: An aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 1978; 46:518-539
21. Bombeccari GP, Guzzi G, Tettamanti M, Gianni AB, Baj A, Pallotti F, et al. Oral lichen planus and malignant transformation: a longitudinal cohort study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2011;112(3):328-34.
22. Fitzpatrick SG, Honda KS, Sattar A, Hirsch SA. Histologic lichenoid features in oral dysplasia and squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014;117(4):511-20.
23. van der Meij EH, van der Waal I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *J Oral Pathol Med;* 2003. 32:507-12.
24. Lozada-Nur FI, Sroussi HY. Tacrolimus powder in Orabase 0.1% for the treatment of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: An open clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2006;102(6):744-9.
25. Eisen D. Evaluating and treating patients with oral lichen planus. *Dermatol Ther.* 2002;15(3):206-17.
26. Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, Walsh LJ, Bigby M. Oral lichen planus. *Clin Dermatol.* 2000;18(5):533-9.
27. Romero MA, Seoane J, Varela-Centelles P, Diz-Dios P, Garcia-Pola MJ. Prevalence of diabetes mellitus amongst oral lichen planus patients. Clinical and pathological characteristics. *Med Oral Organo Of Soc Espanola Med Oral Acad Iberoam Patol Med Bucal.* 2002;7(2):121-9.

28. Mankapure PK, Humbe JG, Mandale MS, Bhavthankar JD. Clinical profile of 108 cases of oral lichen planus. *J Oral Sci.* 2016;58(1):43-7.
29. Mozaffari H, Sharifi R, Sadeghi M. Prevalence of Oral Lichen Planus in Diabetes Mellitus: a Meta-Analysis Study. *Acta Inform Medica.* 2016;24(6):390.
30. Kumar P, Mastan K, Chowdhary R, Shanmugam K. Oral manifestations in hypertensive patients: A clinical study. *J Oral Maxillofac Pathol JOMFP.* 2012;16(2):215-21.
31. Schlosser BJ. Lichen planus and lichenoid reactions of the oral mucosa. *Dermatol Ther.* 2010;23(3):251-67.
32. Krasowska D, Pietrzak A, Surdacka A, Tuszyńska-Bogucka V, Janowski K, Roliński J. Psychological stress, endocrine and immune response in patients with lichen planus. *Int J Dermatol.* 2008;47(11):1126-34.
33. Gonzalez-Moles Ma. The use of topical corticoids in oral pathology. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal.* 2010;e827-31.
34. Gonzalez-Moles MA, Bravo M, Gonzalez-Ruiz L, Ramos P, Gil-Montoya JA. Outcomes of oral lichen planus and oral lichenoid lesions treated with topical corticosteroid. *Oral Dis.* 2018;24(4):573-9.
35. Petersen PE, Yamamoto T. Improving the oral health of older people: the approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2005;33(2):81-92.
36. Gandolfo S, Richiardi L, Carrozzo M, Broccoletti R, Carbone M, Pagano M, et al. Risk of oral squamous cell carcinoma in 402 patients with oral lichen planus: a follow-up study in an Italian population. *Oral Oncol.* 2004;40(1):77-83.
37. Mattsson U, Magnusson B, Jontell M. Squamous cell carcinoma in a patient with oral lichen planus treated with topical application of tacrolimus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2010;110(1):e19-25.
38. De Rossi SS, Ciarrocca K. Oral Lichen Planus and Lichenoid Mucositis. *Dent Clin North Am.* 2014;58(2):299-313.
39. Bagan Sebastian JV, Aguirre Urizar JM, Milián Masanet A, Peñarrocha Diago M, García Pola Vallejo MJ. [A morphometric study of 74 cases of oral lichen planus]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 1991;92(4):265-8.
40. Camacho-Alonso F, López-Jornet P, Bermejo-Fenoll A. Gingival Involvement of Oral Lichen Planus. *J Periodontol.* 2007;78(4):640-4.
41. Shirasuna K. Oral lichen planus: Malignant potential and diagnosis. *Oral Sci Int.* 2014;11(1):1-7.
42. Cassol-Spanemberg J, Blanco-Carrión A, Rivera-Campillo MER, Estrugo-Devesa A, Jané-Salas E, López-López J. Cutaneous, genital and oral lichen planus: A descriptive study of 274 patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2019;24(1):e1.

43. Dreiher J, Shapiro J, Cohen AD. Lichen planus and dyslipidaemia: a case-control study. *Br J Dermatol.* 2009;161(3):626-9.
44. Siponen M, Huuskonen L, Läärä E, Salo T. Association of oral lichen planus with thyroid disease in a Finnish population: a retrospective case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2010;110(3):319-24.
45. Allen C, Beck F, Rossie K, Kaul T. Relation of Stress and Anxiety to Oral Lichen-Planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 1986;61(1):44-6.
46. Matesanz-Pérez P, Bascones-Martínez A. Liquen plano: Revisión de la literatura actual. *Av En Odontoestomatol.* 2009;25(2):99-114.
47. Torrente-Castells E, Figueiredo R, Berini-Aytes L, Gay-Escoda C. Clinical features of oral lichen planus. A retrospective study of 65 cases. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal.* 2010;e685-90.
48. Lodi G, Pellicano R, Carrozzo M. Hepatitis C virus infection and lichen planus: a systematic review with meta-analysis. *Oral Dis.* 2010;16(7):601-12.
49. Nagao Y, Kawaguchi T, Ide T, Kumashiro R, Sata M. Exacerbation of oral erosive lichen planus by combination of interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Int J Mol Med.* 2005;15(2):237-41.
50. García-Pola MJ, González-Álvarez L, Garcia-Martin JM. Treatment of oral lichen planus. Systematic review and therapeutic guide. *Med Clínica Engl Ed. de* 2017;149(8):351-62.
51. Mignogna MD, Lo Muzio L, Lo Russo L, Fedele S, Ruoppo E, Bucci E. Clinical guidelines in early detection of oral squamous cell carcinoma arising in oral lichen planus: a 5-year experience. *Oral Oncol.* 2001;37(3):262-7.

## 9. ANEXOS

### Anexo 1. Resolución del comité ético

**CEIC Hospital Clínico San Carlos**

Dra. Mar García Arenillas  
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos

**CERTIFICA**

Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 24/04/2019, acta 4.2/19 ha evaluado la propuesta del proyecto:

**Título: "COMORBILIDADES Y FARMACOTERAPIA EN PACIENTES CON LIQUEN PLANO ORAL"**

**Código Interno:** 19/193-E\_TFM

**Alumna:** María Luisa Escobar Ramírez

**Tutora:** Dra. Rosa María López-Pintor Muñoz. Facultad de Odontología de la UCM

Que en este estudio:

- o Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- o La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- o El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- o Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa legal aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité **informa favorablemente** sobre la realización de dicho proyecto.

Lo que firmo en Madrid, a 08 de mayo de 2019

  


Dra. Mar García Arenillas  
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos