

UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

**EVALUACIÓN CLÍNICO PATOLÓGICA Y BIOMARCADORES DE
ESTRÉS OXIDATIVO EN PACIENTES CON LIQUEN PLANO ORAL**

ALVARO PONS-FUSTER LÓPEZ

AÑO:2013

EVALUACIÓN CLÍNICO PATOLÓGICA Y BIOMARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO EN PACIENTES CON LIQUEN PLANO ORAL.

INSTITUTO UNIVERSITARIO DE INVESTIGACIÓN EN ENVEJECIMIENTO



EVALUACIÓN CLÍNICO PATOLÓGICA Y BIOMARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO EN PACIENTES CON LIQUEN PLANO ORAL.

Álvaro Pons-Fuster López

2013

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo de investigación, si bien ha requerido de mucha dedicación y un gran esfuerzo, su finalización no hubiese sido posible sin la colaboración desinteresada de todas y cada una de las personas a las que he acudido en los momentos más cruciales de su elaboración.

Por ello, es obligado comenzar este trabajo expresando mi más sincero agradecimiento a todos los que han hecho posible la finalización de este proyecto.

Debo agradecer a mi Directora de Tesis, a Dra. Pía López Jornet la confianza que depositó en mí desde el primer momento, su dedicación y su disponibilidad para resolver todas mis dudas, así como su comprensión y su apoyo continuo, buenos consejos, sus conocimientos y sus continuas palabras de ánimo.

Quisiera hacer partícipes a todas las personas que me han ayudado; Paco, Ascensión, Diana, Consuelo, M. Paz, a todos los colaboradores del Departamento Medicina Bucal por su apoyo continuo.

Gracias a los pacientes que han participado en este estudio por su desinteresada cooperación.

Por último, agradecer a todos los que de forma personal me habéis animado a terminar este proyecto.

Muchas gracias.

GLOSARIO DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

- ADN:** Acido desoxirribonucleico.
- EO:** Estrés Oxidativo.
- EC:** Enfermedad celíaca.
- GDC:** Gingivitis descamativa crónica.
- GPx:** Glutación peroxidasa.
- GR:** Glutathion reductasa.
- GSH:** Glutación reducido.
- GSSG:** Glutación oxidado.
- GSSG/GSH:** Cociente glutación oxidado/reducido.
- H2O2:** Peróxido de hidrógeno.
- HPLC:** Cromatografía líquida de alta resolución.
- LPO:** Liquen plano oral.
- MAO:** Monoamino-oxidasa.
- MDA:** Malondialdehido.
- NO:** Óxido nítrico.
- OLAIE:** Lesiones Orales autoinmunes.
- OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- RL:** Radicales libres.
- RLC:** Lesiones orales liquenoides por contacto.
- RLF:** Reacciones liquenoides por fármacos.
- RLGVHD:** Reacciones liquenoides en la reacción del injerto contra el huésped.
- RNA_m:** Ácido ribonucleico mensajero.
- SOD:** Enzima superóxido dismutasa.
- SS:** Síndrome de Sjögren.
- TAC:** Capacidad antioxidante total.
- TBARS:** Ácido tiobarbitúrico.
- 8-oxo-dG:** 8-oxo-7,8-dihidro-2'-desoxiguanosina.

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	9
1.1.	LIQUEN PLANO ORAL	11
1.1.1.	Concepto.....	11
1.1.2.	Epidemiología	11
1.1.3.	Localización	12
1.1.4.	Etiopatogénesis	13
1.1.4.1.	Asociación del LPO y otros procesos autoinmunes	16
1.1.4.2.	Clasificación de las enfermedades autoinmunes:	17
1.1.5.	Clasificación clínica y subtipos	19
1.1.6.	Diagnóstico	23
1.1.7.	Tratamiento	25
1.1.7.1.	Generalidades.....	25
1.1.7.2.	Corticoides	27
1.1.7.3.	Retinoides	29
1.1.7.4.	Ciclosporina	30
1.1.7.5.	Tracrólimus	31
1.1.7.6.	Pimecrólimus	32
1.1.7.7.	Otros tratamientos	34
1.1.8.	Evolución y malignización.....	35
1.1.9.	Rehabilitación oral con implantes dentales en pacientes con LPO	38
1.2.	RADICALES LIBRES (RL)	42
1.3.	ESTRÉS OXIDATIVO	42
1.3.1.	Fuentes productoras de radicales libres de oxígeno y especies reactivas de oxígeno.....	43
1.3.2.	Mecanismo de protección: los antioxidantes	44
1.3.3.	Localización de los diferentes antioxidantes	45
1.3.4.	Consecuencias del estrés oxidativo: del daño oxidativo a la transmisión de señales	46
1.3.5.	Antioxidantes endógenos	48
1.3.5.1.	Sistemas antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos.....	48
1.3.5.2.	Antioxidantes enzimáticos	48
1.3.5.3.	Antioxidantes no enzimáticos	49
1.3.5.4.	Antioxidantes exógenos.....	49
1.3.5.5.	Otras sustancias antioxidantes	50
1.3.6.	Procesos degenerativos asociados al estrés oxidativo	51
2.	JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	54

2.1.	JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....	55
2.2.	OBJETIVOS	56
3.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	57
3.1.	PACIENTES Y MÉTODO	58
3.1.1.	Diseño del estudio	58
3.1.2.	Selección de pacientes	58
3.1.2.1.	Criterios inclusión.....	58
3.1.2.2.	Criterios exclusión.....	60
3.1.3.	Perfil de Impacto de Salud Oral (OHIP-49)	63
3.1.4.	Medición de estrés oxidativo en saliva	66
3.1.4.2.	Descongelación de las muestras	68
3.1.4.3.	Reactivos utilizados	68
3.1.4.4.	Procedimiento técnico.....	68
3.1.5.	Análisis estadístico	70
4.	RESULTADOS.....	71
4.1.	CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA	72
4.1.1.	Localización LPO	73
4.1.2.	Formas clínicas de liquen plano oral	73
4.1.3.	Sintomatología LPO	¡Error! Marcador no definido.
4.1.4.	Antecedentes médicos LPO	74
4.1.5.	Estudio histopatológico LPO.....	75
4.2.	FORMAS CLÍNICAS, GÉNERO Y EDAD	76
4.3.	SINTOMATOLOGÍA Y FORMAS CLÍNICAS DE PRESENTACIÓN DEL LPO	77
4.4.	COMPARACIÓN ENTRE EL NÚMERO DE FÁRMACOS CONSUMIDOS Y FORMAS CLÍNICAS	79
4.5.	PRESENCIA DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES.....	79
4.6.	CALIDAD DE VIDA ORAL MEDIO OHIP 49.....	80
4.7.	ESTRÉS OXIDATIVO SALIVA.....	81
4.7.1.	Sialometría basal de reposo	81
4.7.2.	Resultados Estrés oxidativo	82
5	DISCUSION	
5.1.	CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA	84
5.1.1.	Características de la muestra en función del tipo de LPO	89
5.2.	PRESENCIA DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES EN LOS PACIENTES CON LPO	91
5.3.	ESTRÉS OXIDATIVO EN PACIENTES CON LÍQUEN PLANO ORAL	94
6.	CONCLUSIONES	98
7.	BIBLIOGRAFÍA	100

8.	TRABAJOS EN RELACIÓN A LA TESIS	121
8.1.	PUBLICACIÓN 1	122
8.2.	PUBLICACIÓN 2	122
9.	ANEXOS	136
9.1.	ANEXO 1: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS	137
9.2.	ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO	146
9.3.	ANEXO 3: DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL	147

1. INTRODUCCIÓN

1.1. LIQUEN PLANO ORAL

1.1.1. Concepto

El Liquen Plano es una enfermedad mucocutánea inflamatoria crónica, que evoluciona a brotes (Carrozzo M, Thorpe 2009).

Erasmus Wilson en 1869 fue quien describió la pápula blanquecina de la piel y de la mucosa oral, como lesión elemental. El desorden inmunológico que subyace en esta enfermedad así como su inclusión dentro de los trastornos autoinmunes, han sido descritos más recientemente. En las últimas décadas el estudio del LPO se ha dirigido a delimitar su epidemiología y a intentar investigar sobre su etiopatogenia.

1.1.2. Epidemiología

El liquen plano es probablemente la enfermedad no infecciosa más frecuente de la mucosa oral. La prevalencia del liquen plano en la población general se estima entre un 0'2 y un 1'9% según estudios epidemiológicos realizados en distintos países. Sin embargo estas cifras han de tomarse con precaución ya que los estudios epidemiológicos de grandes grupos de población en muchas ocasiones no han sido realizados por expertos y los supuestos casos hallados de LPO han recibido con frecuencia un diagnóstico clínico sin confirmación histopatológica. (Bagán JV y cols 1995; Scully y cols 1998; Carrozzo; Eisen y cols 2005; Scully y Carrozzo 2008).

Recientemente McCartan y Healy han realizado una revisión de todos los estudios publicados de prevalencia LPO con el fin de extraer datos relevantes, identificaron 45 artículos 21 estudios clínicos y 24 poblacionales (McCartan y Healy 2008). La media estándar de prevalencia en este estudio fue 1,27% (0,96% en hombres y 1,57% en mujeres).

En relación al sexo, el liquen plano afecta más a mujeres que a hombres (Bagán 1992; Andreasen 1994; Cerezo y cols 1997; Eisen D, 2002; Ingafou y cols, 2006; Carbone y cols 2009; Bermejo y cols 2010).

Puede aparecer a cualquier edad, generalmente tiene una edad de aparición entre los 30 y los 70 años, aunque han sido descritos casos también en niños y ancianos. Los hallazgos en los niños son idénticos a los encontrados en los adultos. En los niños el LPO es frecuente que este asociado a enfermedad cutánea. En la siguiente tabla 1.1 podemos observar la distribución por sexos de los pacientes de LPO pertenecientes a distintos estudios.

TABLA 1.1: Características de distribución por género en estudios clínicos del LPO.

AUTOR	AÑO	Pacientes	Mujeres (%)	Hombres (%)
Andreasen	1968	115	65%	35%
Lacy y cols	1983	108	63%	38%
Silverman y cols	1985	570	67%	33%
Thorn y cols	1988	611	67%	33%
Borghelli y cols	1990	240	52%	48%
Vincent y cols	1990	100	76%	24%
Silverman y cols	1991	214	71%	29%
Bagán y cols	1992	205	80%	20%
Chainani-Wuy cols	2001	229	67%	33%
Garcia-Pola	2002	308	75	25%
Espinoza	2003	889	-	-
Jin-Ling y cols	2005	674	65.9%	35%
Ingafou y cols	2006	690	63.6%	36,4%
Carbone	2009	808	61,0	38,9%

No hay predilección racial; aunque existe una mayor prevalencia en pacientes caucasianos que en pacientes africanos y asiáticos. Ingafou y cols tras un estudio retrospectivo sobre 690 pacientes británicos encontraron que el 60% eran caucasianos (Ingafou y cols, 2006).

1.1.3. Localización

Las lesiones generalmente son multicéntricas y bilaterales y por lo tanto lo frecuente es hallarlas en distintas localizaciones de la mucosa oral. En realidad

pueden hallarse lesiones en cualquier localización, ya sea mucosa de revestimiento como masticatoria, dorso lingual o borde rojo del labio (Mignogna y cols 2005; Bermejo y cols 210).

Bagán y cols encuentran en 205 pacientes que la localización más habitual es la mucosa yugal (90%) seguida por la lengua (50%), y las encías (27%). En menor proporción el borde rojo (17%), el paladar (8%) y el suelo de la boca (3%).

Extraoralmente podemos encontrar lesiones cutáneas, genitales, en cuero cabelludo, uñas, esófago y ojos. La lesión elemental de la piel es una pequeña pápula, con frecuencia pruriginosa, poligonal y púrpura que platea a la luz tangencial por la hiperqueratosis superficial. Estas lesiones suelen localizarse en muñecas, tobillos y pies, así como en antebrazos y región lumbosacra. Las lesiones dermatológicas con frecuencia se asocian a lesiones orales pero las lesiones orales, en cambio, tienen un porcentaje de asociación del 14% con lesiones de la piel, faneras u otras mucosas. Las lesiones cicatriciales en cuero cabelludo o dedos pueden producir áreas de alopecia o pérdida de las uñas. Así mismo han sido descritas lesiones esofágicas o genitales.

1.1.4. Etiopatogénesis

De etiología desconocida, en su patogénesis existe un desorden inmunológico con ataque al epitelio por parte de linfocitos CD8 citotóxicos. Puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes y a hepatitis C. (Carozzo y cols 1996; Bagán y cols 1998; Mignogna y cols 1998; del Olmo y cols 2000; Bermejo 2004 Chang y cols 2009).

La etiología de esta enfermedad es desconocida, mientras que en la patogénesis parecen hallarse implicados fenómenos de carácter inmunológico (Sugerman y cols 2002; Roopashree y cols 2010).

Probablemente en personas genéticamente predispuestas y como consecuencia de la acción de factores endógenos o exógenos se desencadenaría una reacción de hipersensibilidad retardada mediada por células (reacción de citotoxicidad) (Bermejo 2004 ; Chang y cols 2009) con dos fases. En primer lugar se produciría una **fase de inducción y proliferación**: Los queratinocitos quedarían marcados por sensibilización de contacto, drogas o microorganismos, como virus del papiloma

humano o virus del herpes humano, actuando como transductores de señal e induciendo a la producción de citoquinas, moléculas de adhesión y factores quimiotácticos responsables de iniciar el proceso inflamatorio, con participación de células de Langerhans (presentadoras profesionales de antígenos), mastocitos, linfocitos T CD4 y linfocitos T CD 8 citotóxicos. No ha quedado aclarado si antígenos específicos expresados por los queratinocitos podrían hallarse involucrados en esta fase de inducción.

En segundo lugar se produciría una **fase de retención y efectora**, en la que se perpetúa el cuadro, al retenerse y activarse los linfocitos CD8 citotóxicos unidos a los queratinocitos basales (que expresan moléculas HLA-I), con producción de factor de necrosis tumoral alfa (TN F α), interferón γ , citoquinas promotoras de la proliferación de células T, factores quimiotácticos (IL 6, IL 8), prostaglandina E2, incremento de expresión de HLA DR en la superficie del queratinocito e incremento de expresión de moléculas de adhesión tanto en las células endoteliales como en la propia superficie del queratinocito.

Finalmente el queratinocito, dañado (apoptosis, degeneración hidrópica y formación de cuerpos de Civatte), liberará factores de crecimiento y citoquinas, estimuladoras de células de Langerhans, que perpetúan el cuadro.

Los efectos secundarios de este drama desarrollado a nivel del queratinocito basal, serían los fenómenos de hiperqueratosis (con orto o paraqueratosis) y/o atrofia del epitelio.

Todos estos fenómenos, que indican una alteración inmunológica local, no tendrían repercusión sobre la inmunidad de estos enfermos a nivel sistémico. Se han descrito, en cambio, otras enfermedades de base autoinmune con repercusión sistémica, en enfermos con LPO, como el lupus eritematoso sistémico, la miastenia gravis, la esclerodermia o el síndrome de Sjögren.

En algunos países se ha hallado un mayor porcentaje de hepatitis C en los enfermos con LPO comparados con la población sana, sin que sea conocido el sentido patogénico de tal relación.

Las enfermedades autoinmunes sistémicas constituyen un grupo de patologías de etiología desconocida. Su mecanismo patogénico está caracterizado por la disfunción del sistema inmunitario. Presentan manifestaciones clínicas floridas que se

traducen en la afectación simultánea o sucesiva de la mayoría de los órganos y sistemas del organismo y tienen como marcadores biológicos diversos autoanticuerpos.

Finalmente diremos que se han descrito como factores que podrían influir en el inicio, perpetuación o empeoramiento de una lesión oral de liquen plano los siguientes (Bermejo 2004; Chainani-Wu y cols 2004).

Factores locales: mecánicos (prótesis, aristas, metales) químicos (alcohol y tabaco) o biológicos (placa bacteriana). (Lodi y cols 2005 a).

A. Fármacos, entre los que podemos encontrar como más frecuentes:
(Scully, Bagán 2004).

- Antimaláricos: cloroquina.
- Antihipertensivos: metildopa, captopril, enalapril, propranolol.
- Compuestos de metales: sales de oro, sales de bismuto.
- Antiinflamatorios no esteroideos: fenilbutazona, ibuprofeno.
- Diuréticos: furosemida, espironolactona.

B. Enfermedades sistémicas: ansiedad, diabetes, hipertensión arterial, virus hepatopatía crónica (Chuang y cols 1990; Romero y cols 2002; Chang y cols; 2009). Muchos autores han relacionado el estrés, la ansiedad y la depresión con la aparición y desarrollo de LPO, así como con sus recidivas (Rojo-Moreno y cols 1998; Chaudhary 2004).

Los pacientes con LP refieren frecuentemente un empeoramiento de su enfermedad durante los periodos de estrés. En un estudio realizado por Hampf encontró una diferencia estadísticamente significativa en los perfiles psicológicos de pacientes con LPO en comparación con los controles.

TABLA 1.2: Factores patogenéticos implicados en el liquen plano oral.

FACTORES GENÉTICOS	FACTORES RELACIONADOS	FACTORES DESENCADENANTES Y/O AGRAVANTES
HLA-A3	Enfermedades asociadas	Fármacos
HLA-B7	Diabetes	Materiales odontológicos
HLA-A28	Hipertensión	Microbianos
HLA-DRw9	Alteraciones hepáticas	Irritantes mecánicos
HLA-DR9	Factor Psicosomático	Tabaco

DESORDEN INMUNOLÓGICO

1. Aumento de las células de Langerhans.
2. Expresión de determinantes antigénicos.
3. Activación de linfocitos T CD8.
4. Acción citotóxica de linfocitos T contra células epiteliales.
5. Fenómenos de vasculitis y activación de monocitos.
6. Liberación de enzimas lisosomales por los monocitos.
7. Fenómenos de vasculitis, lisis celular del epitelio, degradación y necrosis.
8. Aumento de la permeabilidad de la membrana basal.
9. Atrapamiento de células inflamatorias, Inmunoglobulinas, complemento y fibrinógeno.
10. Asociación del LPO y otros procesos autoinmunes: miastemia gravis, colitis ulcerosa, psoriasis, Sd. Sjögren, lupus etc.

1.1.4.1. Asociación del LPO y otros procesos autoinmunes

Estas enfermedades afectan al 5 % de la población. En la última década los investigadores se han dedicado al esclarecimiento de los mecanismos responsables de estas enfermedades para buscar así mejores enfoques terapéuticos. Dichas enfermedades son multifactoriales donde se ven involucrados factores genéticos y ambientales, es evidente que tienen un componente genético fuerte ya que se ve con frecuencia en familias donde se encuentra agregación familiar. (Compilato y cols 2012; Cooper y cols 2009; Jokinen y cols 1998; Likar-Manookin y cols 2012; Lo Muzio y cols 2013; Naldi y cols 1980; Poljacki y cols 2002).

Se sabe que algunas enfermedades autoinmunes aparecen o empeoran por determinados desencadenantes como una infección vírica; la luz del sol no solo actúa como desencadenantes del lupus sino que empeora el curso de la enfermedad. Es importante ser consciente que los factores que pueden ser evitados ayudan a prevenir o minimizar la extensión de la lesión producida por la enfermedad. Otras influencias menos conocidas que afectan al sistema inmune y al curso de las enfermedades autoinmunes son la edad, el estrés crónico, las hormonas y el embarazo (Qiao y cols 2011; Porter y cols 1994; Siponen y cols 2010; Tsuboi y Katsuoka 2007; Zenewicz y cols 2010).

1.1.4.2. Clasificación de las enfermedades autoinmunes:

(Cooper y cols 2009; Gregersen y Olsson 2009; Invernizzi y Gershwin 2009)

1) **Por órgano comprometido:**

A. **Órgano específico.** En estas enfermedades la respuesta inmune está dirigida contra un único antígeno localizado en un órgano. Las células del órgano blanco pueden ser dañadas directamente por mecanismos humorales o celulares. Alternativamente los anticuerpos pueden actuar como estimuladores o bloqueadores de la función normal de un órgano.

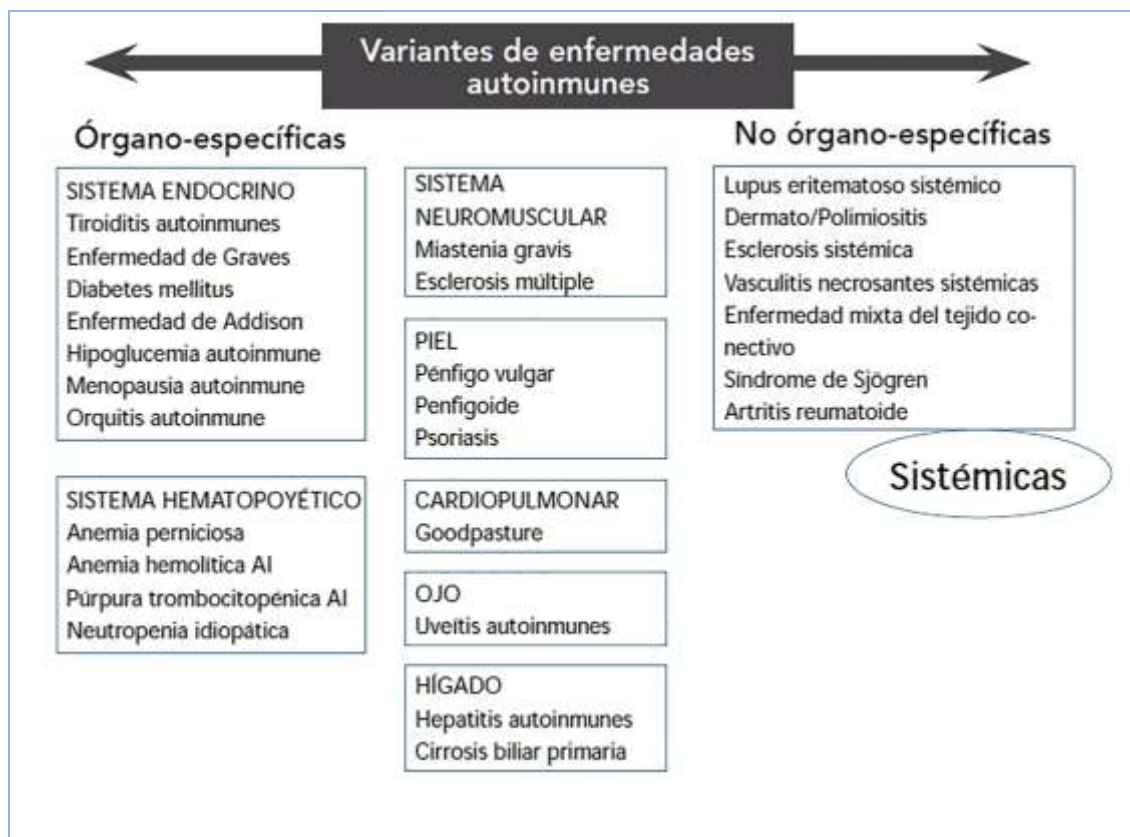
B. **Órgano inespecíficas o sistémicas:** Se caracterizan por la producción de autoanticuerpos dirigidos contra el núcleo y/o el citoplasma de las células.

“Las más frecuentes son las enfermedades del tejido conectivo como el Lupus eritematoso sistémico.”

2) Por mecanismo de daño involucrado (Gell y Coombs):

- Tipo II o anticuerpos.
- Tipo III o complejos inmunes.
- Tipo IV o celular.

FIGURA 1.1: Clasificación de las diferentes fases de enfermedades autoinmunes (Tomado de Sanchez Roman y cols 2012).



1.1.5. Clasificación clínica y subtipos de liquen plano oral

El liquen plano puede manifestarse en la piel, mucosa oral, uñas, cuero cabelludo y otras mucosas; si bien es frecuente encontrar pacientes con lesiones exclusivas en la cavidad oral.

FIGURA 1.2: Distintas formas clínicas de presentación del LPO.



En la mucosa de la boca el liquen plano puede adoptar formas clínicas muy variadas. Se ha descrito como lesión elemental la pápula mixta formada por un infiltrado coriónico en banda e hiperqueratosis epitelial. Clínicamente aparece como una lesión blanquecina, circunscrita, de pequeño tamaño y ligeramente elevada. Varias de ellas se agrupan en racimos, estrías o placas. Sin embargo ésta no es la única lesión elemental (Blanco 2000). Dependiendo probablemente del grado de lesión epitelial producido por el ataque de los linfocitos T, el epitelio puede llegar a atrofiarse hasta grados extremos perdiendo la queratina y haciéndose susceptible a la luxación por roces o traumatismo, originando clínicamente áreas de eritema y erosiones. Entre estos dos extremos encontramos situaciones intermedias, siempre cambiantes, incluyendo áreas de curación con mayores o menores signos de cicatrización y, como consecuencia, de atrofia. Todos estos signos pueden encontrarse en un mismo enfermo o no, en una localización o en otra, multicéntricas, bilaterales, en un momento de la evolución o en otro, siempre a brotes (Scully y Carrozzo 2008). Este dinamismo producto de las interacciones epitelio/infiltrado, confieren a esta enfermedad un carácter multifacético. Por todo lo anterior se han propuesto multitud de clasificaciones según el aspecto de las lesiones (Ismail y cols 2007; Escudier y cols 2007).

Hay que señalar, que en ocasiones encontramos lesiones muy similares a las que vemos en el liquen plano, en pacientes que toman determinados fármacos (antidiabéticos orales, antihipertensivos, antiinflamatorios no esteroideos, etc.). A estas lesiones, las llamamos reacciones liquenoides, pues tienen una causa conocida (fármacos o incluso restauraciones de amalgamas dentales), (Al-Hashimi y cols 2007; Thornhill 2003).

Las lesiones orales se caracterizan por su polimorfismo. Hay varios tipos de lesiones: reticular (típica), en placa, eritematosa (atrófica), erosiva, y en forma de gingivitis descamativa. (Andreasen 1968; Eisen y cols 2005; Lodi y cols 2005b; Robinson y Wray 2003; Mignona 2005; Guiglia 2007; Camacho 2007 Lo Russo y cols 2008).

En la siguiente tabla se muestra clasificaciones según distintos autores:

TABLA 1.3: CLASIFICACIÓN FORMAS CLÍNICAS DEL LPO. (Piboonniyom y cols 2005).

AUTOR/AÑO	FORMAS BLANCAS	FORMAS ROJAS
ANDREASEN 1968	LESIONES RETICULARES LESIONES PAPULARES LESIONES EN PLACAS	LESIONES ATRÓFICAS LESIONES ULCERTIVAS O EROSIVAS LESIONES AMPOLLARES
SILVERMAN 1985-1991	FORMA RETICULAR	FORMA ATRÓFICA FORMA EROSIVA
SCULLY 1985	RETICULAR PAPULAR EN PLACAS	ATRÓFICO EROSIVO
HEDBERG 1986	NO EROSIVO	EROSIVO
AXEL 1987	FORMAS BLANCAS <ul style="list-style-type: none"> • Reticular • Papular • En placas 	FORMAS ROJAS <ul style="list-style-type: none"> • Atrófico • Ulceroso • Ampollar
BAGÁN 1994-2006	RETICULAR	ATRÓFICO EROSIVO
BROWN 1993	RETICULAR	ATRÓFICO ULCERATIVO + PAPULAR ULCERATIVO + ATRÓFICO ULCERATIVO ULCERATIVO + AMPOLLAR ULCERATIVO + ATRÓFICO + AMPOLLAR + PAPULAR
EISEN 2002	RETICULAR (Líneas blancas, pápulas y placas) PAPULAR	ATRÓFICO o eritematoso EROSIVO (ulceraciones y ampollas)

Teniendo en cuenta que es infrecuente encontrar en un mismo enfermo, bien en un momento dado, bien a lo largo de la evolución de la enfermedad, un solo tipo de lesiones, podríamos dividir las formas clínicas de liquen plano en dos grandes grupos:

- A. **Formas de liquen plano de predominio blanco**, donde quedarían englobadas las lesiones blanquecinas papulares y reticulares (estrías de Wickham), alternando generalmente con leves eritemas. No suelen ocasionar sintomatología
- B. **Formas de liquen plano de predominio rojo**, donde nos encontramos las lesiones eritematosas (atróficas) y erosivas-descamativas. Estas formas dan síntomas como escozor o ardor y precisan tratamiento. Cuando las lesiones se localizan en encía aparecen como una gingivitis eritemato-descamativa. Estas formas casi siempre cursan con estrías o pápulas blancas, más o menos manifiestas, en alguna localización (Lo Russo y cols 2009).

Las formas atrófico-erosivas son las sintomáticas y por lo tanto los pacientes que las padecen serían los que más buscarían consulta. En cualquier caso no suelen darse “formas puras” o blancas o rojas exclusivamente. Ya hemos indicado que un mismo paciente puede mostrar un predominio u otro dependiendo del momento evolutivo.

El estado general del paciente de LPO suele ser bueno si no presenta una enfermedad sistémica concomitante y no aparecen las complicaciones. Las formas de predominio blanco (papulo-reticulares), no suelen dar sintomatología y a menudo pasan desapercibidas. El paciente nota con la lengua una rugosidad si las lesiones reticulares se establecen de forma manifiesta en las mucosa yugales. Las formas de predominio rojo (eritemato-descamativas) son sintomáticas, produciendo escozor o ardor especialmente al contacto con alimentos ácidos o salados. La enfermedad cursa a brotes de mayor actividad inflamatoria (Bermejo y López 2004). El número de brotes al año y las características de los brotes así como los periodos intercrisis, varían en cada paciente. La cronicidad es característica y casi siempre existe algún tipo de lesión. Las lesiones de liquen suelen ser multicéntricas y bilaterales. Ante una lesión blanca de localización única debemos plantearnos otros diagnósticos diferenciales. En este último caso, un seguimiento meticuloso y una biopsia, si la lesión permanece una

vez eliminados los factores físico-químicos o biológicos, son preceptivos (Matesanz-Pérez y Bascones-Martínez 2009).

En estos casos sintomáticos de formas de liquen plano de predominio rojo (eritemato-descamativo) cualquier traumatismo provoca una erosión, o el simple roce de la mucosa contra una arista dental o contra una prótesis desajustada. Existe un “carácter dinámico” en las lesiones orales de liquen plano. Casi de una semana para otra, de un mes para otro, las lesiones cambian, en razón de dependencia de la relación linfocito T- célula epitelial del estrato basal. Incluso en algunas zonas las lesiones pueden llegar a desaparecer o curar con microcicatrices que condicionan un cierto grado de atrofia epitelial. En el dorso de la lengua estas lesiones residuales determinarán áreas de depapilación por la atrofia del epitelio. En el 50% de los casos de LPO se afecta del dorso lingual de una forma característica (Bermejo y cols 2009).

1.1.6. Diagnóstico

Se debe de realizar siempre con la clínica y la histología. Los criterios iniciales de diagnósticos de LPO fueron los propuestos y universalmente aceptados, de la OMS (WHO Collaborating Centre for Oral Precancerous Lesions. 1978) aunque algunos autores los cuestionan. Los criterios clínicos darían lugar a un juicio clínico presuntivo que tendría que ser corroborado por la histopatología. La inmunofluorescencia directa es una herramienta de diagnostico a positividades en membrana basal con fibrinógeno

En la actualidad el diagnóstico se realiza en base a los propuestos por van der Meij y Vander Wal.

1. Criterios clínicos.

- Presencia de lesiones bilaterales y mayormente simétricas.
- Presencia de estriado blanco reticulo-papular.
- Lesiones erosivas, atróficas, ampollares y en placas (siempre en presencia en otro lugar de la mucosa oral de estrías blancas).

2. Criterios histopatológicos

- Presencia de infiltrado inflamatorio yuxtaepitelial en banda.
- Signos de degeneración hidrópica del estrato basal.
- Ausencia de displasia epitelial.

Cuadro resumen de los criterios diagnósticos

CRITERIO CLÍNICO

- Presencia de lesiones bilaterales, más o menos simétricas.
- Presencia de estrías blancas (forma reticular).
- Las lesiones erosivas, atróficas, bullosas y tipo placa son sólo aceptadas como un subtipo en la presencia de lesiones reticulares en otro lugar de la mucosa oral.
- Todas las lesiones que se parecen al LPO pero no completan el criterio mencionado, el término “clínicamente compatible con” debería ser usado.

CRITERIO HISTOPATOLÓGICO

- Presencia de infiltrado en banda bien definido que es reducido a una parte del tejido conectivo y que consiste principalmente de linfocitos.
- Signos de “degeneración hidrópica” en la capa basal celular.
- Ausencia de displasia epitelial.
- Cuando las características histopatológicas son menos obvias, el término “histológicamente compatible con” debería ser usado.

DIAGNOSTICO FINAL LPO o LLO

Para llevar a cabo un diagnóstico final deben ser incluidos tanto los criterios clínicos como histopatológicos.

LPO: El diagnóstico de LPO requiere el cumplimiento de ambos criterios.

LLO: El término lesión liquenoide oral será usado bajo las siguientes condiciones:

1. Clínicamente típico de LPO pero histopatológicamente sólo “compatible con” LPO.
2. Histopatológicamente típico de LPO pero clínicamente sólo “compatible con” LPO.
3. Clínicamente “compatible con” LPO e histopatológicamente “compatible con” LPO.

Existen una serie de lesiones que recuerdan o se parecen mucho al liquen plano, tanto desde el punto de vista clínico como histológicamente. Se les denomina *reacciones liquenoides* (RL). (Al-Hashimi y cols 2007; Thornhill 2003; Issay cols 2005; Piboonniyom y cols 2005; Laeijendecker 2004, Cobos-Fuentes y cols 2009; Bagán 2012).

Las RL comprenden:

1. Lesiones orales liquenoides por contacto (RLC) que son la consecuencia de reacciones alérgicas por contacto, correspondiendo a reacciones de hipersensibilidad retardada. Se han descrito con amalgamas y otros materiales de restauración
2. Reacciones liquenoides por fármacos (RLF), que como se señala diversos fármacos pueden producir lesiones orales y/o cutáneas. Se han descrito con antigluceantes, enzimas inhibidores de la conversión de angiotensina, sales de oro, penicilamina.

3. Reacciones liquenoides en la reacción del injerto contra el huésped (RLGVHD).

En conjunto se presentan como lesiones similares al típico liquen plano, variando desde formaciones reticulares blancas asintomáticas, hasta erosiones y zonas eritematosas. Histológicamente las RL se caracterizan por:

- a.** Denso infiltrado linfohistiocitario en la proximidad a la lámina propia.
- b.** Degeneración hidrópica de los queratinocitos basales.

La distinción entre un LP y una reacción liquenoide, es a veces muy difícil y complicada (Piboonniyom y cols 2005; Cortes Ramírez y cols 2009).

El diagnóstico diferencial de las lesiones de liquen plano debe realizarse, en las formas de predominio blanco, con otras lesiones blancas entre las que destacamos:

- A.** Lesiones por agente mecánico, físico o químico. Lesiones por agentes microbianos.
- B.** Desórdenes inmunológicos: penfigoide cicatricial, lupus, pénfigo vulgar .
- C.** Anormogénesis, hiperplasias y tumores benignos: nevo blanco, disqueratosis, psoriasis.
- D.** Precáncer y cáncer: leucoplasia.

1.1.7. Tratamiento

1.1.7.1. Generalidades

Actualmente el tratamiento es sintomático, y principalmente basado en el empleo de corticoides, tanto por vía tópica como sistémica.(Cerero 2004; Matesanz-Pérez, Bascones-Martínez, 2009; Lavanya y cols 2012; Lodi y cols 2012). Los objetivos principales de la terapia actual del liquen plano oral son el control de los síntomas dolorosos y la resolución de las lesiones mucosas, así como la reducción del riesgo de transformación maligna, y el mantenimiento de una buena higiene oral(López y cols 2010).

Los problemas principales, con las terapias actuales, son los efectos secundarios y la repetición de las lesiones después de que se retire el tratamiento. No hay un tratamiento único de LPO curativo.

Hay algunos factores tanto sistémicos como locales que se relacionan con una mayor agresividad y/o resistencia al tratamiento como son la infección por el virus de la Hepatitis C, diabetes mellitus, factores psicológicos, reacciones a diversos materiales dentales (Arrieta y cols 2001; Bagán y cols 1993; Bagán y cols 1995).

Inicialmente debemos comenzar identificando y controlando los factores coadyuvantes:

- A. **Eliminar los factores locales**, factores mecánicos, físicos, químicos y biológicos, que puedan estar implicados. Esta es una fase preceptiva previa al tratamiento farmacológico del LPO. Con ella podemos controlar una parte importante de los síntomas y los signos de la enfermedad. Se deben pulir aristas dentarias, eliminar bordes cortantes y cualquier traumatismo sobre las lesiones. Las prótesis deben quedar bien ajustadas. Es importante eliminar la placa dentaria perfeccionando la higiene oral pues solo con ello mejorarán las lesiones eritematosas gingivales. (López-Jornet y Camacho Alonso 2010). Es aconsejable la eliminación del consumo de tabaco y del alcohol y el establecimiento de una dieta adecuada. Si el paciente tiene una lesión erosiva de LPO en la mucosa yugal o labial adyacente a una restauración dental metálica o si una alergia es detectada, se debe eliminar la restauración y sustituirla por otro material. (López-Jornet et al 2004).
- B. **Ingesta de fármacos que puedan producir reacción liquenoide**. Si se sospecha como la causa de las lesiones orales liquenoides, el fármaco responsable debe suprimirse o cambiarse.
- C. **Controlar la enfermedad sistémica subyacente**. Investigar enfermedades hepáticas (hepatitis C), diabetes y controlar el estrés y la ansiedad así como la hipertensión si la hubiere.

1.1.7.2. Corticoides

El tratamiento farmacológico del liquen plano oral se fundamenta en la aplicación de corticoides como medicación básica para controlar la actividad inflamatoria (Campisi y cols 2004; Ungphaiboon y cols 2005; Lodi 2012).

A. Los corticoides tópicos más utilizados son:

- Acetónido de triamcinolona al 0,1-0,3%.
- Acetónido de fluocinolona al 0,05%-0,1%.
- Propionato de clobetasol al 0,025-0,05%.

La elección del corticoide tópico y la pauta de administración se realizarán según la severidad de las lesiones y la extensión de las mismas. En los casos de gingivitis descamativa crónica se puede mejorar la aplicación de esta medicación por medio de una férula. Así González-Moles y cols realizaron un estudio clínico del (33 pacientes en total, de los cuales 22 presentaban pénfigo y el resto LPO) a los que aplicaron Propionato de clobetasol al 0,05% junto con nistatina en orabase. Los pacientes se colocaban la cubeta 3 veces al día (después de las comidas) y la mantenían en boca durante 5 minutos. Indicaron que el uso de Propionato de clobetasol en cubetas era un tratamiento eficaz y rápido en las lesiones gingivales erosivas severas (González-Moles y cols, 2003).

Algunas de estas terapias tópicas de corticoides pueden predisponer al paciente a la candidiasis, por lo que se suelen prescribir antimicóticos tópicos como tratamiento preventivo o cuando la infección se ha establecido.

Respecto a la concentración de los corticoides, un estudio realizado por Carbone y cols en 2009 comparó la eficacia del Propionato de clobetasol a diferentes concentraciones (0,025 y 0,05%). Concluyeron que el Propionato de clobetasol, independientemente de la concentración

usada, podría ser un tratamiento de elección en pacientes con LPO atrófico-erosivo.

B. Corticoides sistémicos. Están indicados principalmente en las siguientes situaciones:

- Si existen lesiones en otras localizaciones mucosas (genitales, esófago).
- Si la vía tópica no ha sido efectiva.
- Si no existen contraindicaciones para su uso.

Se recomienda la utilización de prednisona a dosis de 1-1.5 mg/kg de peso diariamente en dosis única a primera hora de la mañana. Se utiliza esta dosis durante 2-3 semanas y después con igual dosis a días alternos o disminuyendo paulatinamente.

La respuesta de los pacientes con LPO a los corticoides sistémicos es a menudo bastante notable. Sin embargo, los síntomas y los signos tienden a recurrir después del tratamiento. Como el uso prolongado de corticoides puede generar serios efectos adversos, se suelen añadir corticoides tópicos para mantener la terapia.

D. Corticoides intralesionales. Su uso se limita a tratar lesiones muy localizadas y/o resistentes a otros tratamientos. Se utilizan preparados depot de Acetónido de triamcinolona (30 mg) o de acetato de betametasona (6 mg), que se inyectan perilesionalmente una vez por semana durante 2-4 semanas.

En pacientes que no han mejorado sus lesiones con corticoides, los tratamientos alternativos deben ser tenidos en cuenta como son hidroxycloroquina, azatioprina, micofenolato, dapsona o retinoides. Las terapias inmunosupresoras actuales controlan generalmente el eritema, la ulceración, y los síntomas orales en pacientes con LPO presentándose efectos indeseados mínimos (Lodi y cols 2012).

La azatioprina puede ser aplicada en combinación con la terapia de corticoides para reducir la posología de éstos. En general, la dosis inicial recomendada debería ser aproximadamente de 1 mg/kg/día (de 50-100 mg/día) e ir gradualmente aumentándola en incrementos de 0,5 mg/kg/día varias semanas, y si fuera necesario se daría una dosis máxima de 2 mg/kg/día. Si no hay mejoría en el paciente en 3 meses, la azatioprina debería suspenderse. Se debería utilizar con precaución en pacientes con disfunción hepática y renal, así como con problemas hematológicos.

1.1.7.3. Retinoides

Los retinoides tienen acción antiqueratinizante y antiinflamatoria, y pueden ser una buena alternativa terapéutica cuando con otros tratamientos no se consigue mejoría. Regulan la proliferación celular y diferenciación del epitelio por inhibición del crecimiento e induciendo la diferenciación celular en muchos tipos de células normales y neoplásicas. (Zakrzewska y cols 2005; López Jornet y cols 2010; Petruzzi y cols 2013).

Buajeeb y cols compararon la eficacia del ácido retinoico al 0,05% en orabase frente al Acetónido de fluocinolona en orabase al 0,1% en un grupo de 33 pacientes; 18 de ellos fueron tratados con fluocinolona mientras que 15 con ácido retinoico. Después de 4 semanas de tratamiento la eficacia clínica del Acetónido de fluocinolona al 0,1% fue estadísticamente significativa mayor que el ácido retinoico al 0,05%. Sólo un paciente del grupo de la fluocinolona desarrolló una candidiasis pseudomembranosa mientras que el grupo del ácido retinoico no desencadenó ningún efecto secundario.

- **Retinoides Sistémicos:** Algunos de ellos han puesto de manifiesto que la utilización de isotretinina a dosis de 10-60 mg/día produce escasos efectos beneficiosos sobre el LPO erosivo. El ácido retinoico se emplea de forma sistémica como etretinato, en una dosis de 75mg/día; ésta dosis durante dos meses proporcionan una mejoría clínica de las lesiones. Muchos efectos adversos e incluso algunos pacientes tienen que suspender el tratamiento. Los efectos adversos asociados son la alteración en los niveles de transaminasa, hiperlipidemias, queilitis, alopecia y distrofia en la formación

de las uñas por lo que debería prohibirse su uso en el manejo del LPO. Además teratogénicos y su uso en mujeres lactantes debería estar contraindicado (Al-Hashimi, 2007; Petruzzi y cols 2013).

Tanto los retinoides tópicos como los sistémicos deberían ser considerados como una opción en el tratamiento del LPO, pero no como terapia de primera línea. Desafortunadamente la evidencia de su eficacia es poco sólida en el tratamiento del LPO. Además, las recaídas son frecuentes en muchos pacientes cuando el retinoides es retirado (Eisen D, 2002).

1.1.7.4. Ciclosporina

La ciclosporina tópica ha sido usada en el tratamiento del LPO con éxito, pero como en otras modalidades de tratamiento probados en el LPO, los estudios clínicos eran pequeños e incontrolados, usando varias dosis y métodos de aplicación de tal manera que hacían las comparaciones difíciles(López Jornet y cols 2010). El coste del tratamiento es elevado por lo que excluye su uso rutinario, aunque usando cantidades pequeñas de la misma puede reducir el coste del tratamiento (Eisen D, 2002).La administración de la ciclosporina de forma tópica presenta una absorción sistémica baja, por lo que su efectividad no es correlativa con los niveles en sangre .Entre los efectos adversos que desencadena su aplicación son el mal sabor y la sensación de ardor. La ciclosporina se utiliza en aquellos pacientes con liquen plano gingival y/o con afectación difusa que no responde al tratamiento con corticoides.

Varios autores han realizado estudios para comparar la efectividad de la ciclosporina tópica frente a los corticoides tópicos (Zakrzewska y cols 2005; Lodi y cols 2012). Concluyeron que la ciclosporina tópica no proporciona ningún efecto beneficioso y no es más efectiva que el acetónido de triamcinolona al 0,1% en el tratamiento de pacientes con LPO sintomático.

1.1.7.5. Tacrólimus

El tacrolimus es un agente inmunosupresor inhibidor de la calcineurina usado ampliamente para la prevención del rechazo de órganos trasplantados. (Byrd 2004, López –Jornet 2010; Corrocher y cols 2003; Olivier y cols 2002).

Laeijendecker y cols compararon la eficacia del tacrólimus al 0,1% con el acetónido de triamcinolona al 0,1%, ambos en pomada. El efecto adverso más común en ambos grupos fue la sensación temporal de quemazón y ardor oral en la zona de aplicación. El tacrólimus indujo una mejor respuesta terapéutica inicial que el acetónido de triamcinolona. Sin embargo, las recaídas fueron frecuentes después del tratamiento (Laeijendecker y cols, 2006). Corrocher y cols llevaron a cabo un estudio doble ciego en 32 pacientes con LPO; el tacrólimus pareció ser más efectivo que el propionato de clobetasol.(Corrocher y cols, 2008).

En general, la reducción de los síntomas con el tacrólimus es perceptible dentro del primer mes de terapia. A pesar de que el control óptimo de los síntomas es obtenido en 8 semanas, la prolongación del tratamiento es necesaria para asegurar la remisión. Los principales problemas son la reaparición de lesiones locales tras suspender el fármaco. Aunque ha sido mostrado que éste fármaco es efectivo, no hay estudios de larga duración sobre la tolerancia y costo del tratamiento. (Mattsson y cols 2010).

La *Academy of Dermatology Association Task Force* no ha encontrado pruebas de que los inmunomoduladores tópicos causen linfoma o cáncer de piel, y la inmunosupresión, después de tratamientos cortos o largos pero intermitentes de aplicaciones tópicas, no está demostrada. Se ha documentado que estudios sobre periodos de 10 a más años de tratamiento serán necesarios para determinar si el tratamiento con estos fármacos está relacionado a un mayor riesgo de cáncer.

1.1.7.6. Pimecrólimus

Se emplea por su acción antiinflamatoria dermoselectiva. En los últimos años, un número de estudios clínicos han empleado el pimecrólimus tópico en el LPO. (Gupta y Chow 2003; López Jornet y cols 2010).

En el 2008, Volz y cols describieron una reducción significativa de las lesiones erosivas orales sólo con pimecrólimus en crema al 0,1%, mientras que a los pacientes a los que se les administró placebo no mostraron mejoría. Cuatro de los pacientes tratados con pimecrólimus experimentaron sensación de quemazón oral tras la aplicación. Dos pacientes refirieron parestesia de la mucosa, uno de ellos en el grupo del pimecrólimus y otro del grupo del placebo. El tratamiento durante 30 días no afectó al recuento completo sanguíneo (Volz y cols, 2008).

Gorouhi-Farzam y cols llevaron a cabo un estudio comparativo sobre la eficacia y seguridad del pimecrólimus crema al 1% el acetónido de triamcinolona al 0,1% en pasta. Fue un estudio doble ciego paralelo con 40 pacientes, que aplicaron el tratamiento 4 veces al día durante 2 meses y un periodo de seguimiento de 2 meses más. Ambos tratamientos parecieron mejorar los síntomas. Los efectos adversos contemplados con el pimecrólimus fue quemazón mientras que con el grupo de la triamcinolona no se dieron. Los pacientes realizaron enjuagues con clorhexidina para evitar la sobreinfección. No se realizaron medidas sanguíneas del pimecrólimus (Gorouhi y cols, 2007).

En conclusión, la reducción de los síntomas con el tratamiento con tacrólimus o pimecrólimus es perceptible. El principal problema es la reaparición de lesiones locales tras la suspensión del fármaco. Perspectivas prometedoras han sido generadas con estos fármacos, aunque son necesarias investigaciones con el tiempo.

TABLA 1.5: Resumen de los principales estudios sobre la aplicación de pimecrolimus tópico en el tratamiento del liquen plano oral.

Estudio	Swift 2005
Métodos	Randomizado .Doble – placebo control.
Participantes	20 pacientes LPO erosivo Confirmado biopsia e inmunofluorescencia edad media 56.4 años. 70% mujeres (18 completa tratamiento). Blanqueo 2 semanas sin medicación sistémica y 4 semanas sin aplicación tópica.
Intervención	Pimecrolimus 1% 2 veces al día / 4 semanas.
Medidas	Ulceración y eritema mediante imagen fotográfica y VAS.
Efecto adverso	Ardor 1 paciente grupo experimental. No anomalías analítica sanguínea.
Limitaciones	Tiempo corto.
Estudio	Voltz 2008
Métodos	Randomizado .Doble –ciego.
Participantes	20 pacientes (15 mujeres y 5 Hombres) edad media 59 años LPO erosivo Confirmado biopsia. Blanqueo 2 semanas sin medicación sistémica y 4 semanas sin aplicación tópica.
Intervención	Pimecrolimus 1% 2 veces al día / 30 días vehículo control 30 días seguimiento sin tratamiento.
Medidas	Ulceración y eritema mediante imagen sistema de puntuación máximo 12 y VAS.
Efecto adverso	No anomalías analítica sanguínea.
Limitaciones	Tiempo corto.
Estudio	Passeron 2007
Métodos	Randomizado .Doble –placebo control.
Participantes	14 pacientes (2 excluidos no criterios inclusión) LPO erosivo Confirmado biopsia (7hombres 5 mujeres). Condiciones previas: el paciente debía estar 2 semanas sin medicación sistémica y 4 semanas sin aplicación tópica.
Intervención	Pimecrolimus 1% 2 veces al día / 4 semanas.
Medidas	Ulceración y eritema mediante puntuación y VAS.
Efecto adverso	No anomalías analítica sanguínea recurrencia lesiones 1 mes después tratamiento.
Limitaciones	Tiempo corto.
Estudio	Gorouhi 2008
Métodos	Randomizado. pimecrolimus 1% versus triamcinolona 0.1%.
Participantes	40 pacientes LPO erosivo Confirmado biopsia 18 completan tratamiento con pimecrolimus (60% mujeres) y 17 (65% mujeres) con acetónido triamcinolona 0.1%.
Intervención	Pimecrolimus 1% 4 veces al día / 2 meses. Seguimiento 2 meses.
Medidas	Sistema puntuación máximo 5 VAS y OHIP.
Efecto adverso	Ardor 2 pacientes grupo experimental.
Limitaciones	No realiza analítica sanguínea.

1.1.7.7. Otros tratamientos

Otros tratamientos como la talidomida y la griseofulvina se han utilizado con unos resultados muy dispares. La oxpentifilina, tiene acción inmunosupresora, inhibiendo la acción del factor de necrosis tumoral (TNF)- α . Este parece jugar un papel en el LPO pero no hay datos del potencial de eficacia de la oxpentifilina en el manejo del liquen plano oral.

El ácido hialurónico tiene potencial en promover la curación de los tejidos ha demostrado que reduce la incidencia de mucositis en pacientes que han recibido radioterapia para tumor de cabeza y cuello. Se ha estudiado la efectividad del ácido hialurónico para aliviar la sintomatología en pacientes con LPO y evaluar si el producto reducía el tamaño de las lesiones erosivo-ulcerativas. Los pacientes tratados con el ácido hialurónico al 0,2% mostraron una significativa reducción en el tamaño del área erosiva-ulcerativa después de 28 días de tratamiento. La fotoquimioterapia podría ser útil en formas severas de LPO erosivo que no responden al tratamiento convencional.

Otras sustancias como la curcumina y el aloe vera parecen tener eficacia en la reducción de la sintomatología. (Chainani-Wu y cols 2007; Salazar y cols 2010).

La cirugía no debe ser el primer método de tratamiento para una condición inflamatoria con tendencia a recurrir; se ha recomendado para placas aisladas (van der Hem y cols 2008). También se ha utilizado la terapia fotodinámica (Agha-Hosseini y Pour 2013)

En general, las lesiones reticulares asintomáticas, si no son muy extendidas, no requieren terapéutica, solo la observación por si existen cambios. Es importante informar a los pacientes de que las lesiones de LPO pueden persistir por muchos años con períodos de exacerbación y remisión. El control periódico debe realizarse por lo menos cada 6 meses.

Es aconsejable evaluar a los pacientes con LPO cada mes durante el tratamiento activo, y supervisar las lesiones hasta la reducción del eritema y la ulceración. El tratamiento activo debe continuar hasta que el eritema, la ulceración, y los síntomas estén controlados. A pesar de la gran variedad de agentes terapéuticos empleados en el tratamiento del liquen plano oral, factores como la dosis óptima del fármaco, la duración del tratamiento, la seguridad y su verdadera eficacia continúan siendo desconocidos (Lodi y cols 2012).

1.1.8. Evolución y malignización

Desde 1910 en que se comunicó el primer caso de aparición de COCE en un paciente con LPO, se han publicado numerosas series de casos, que nos aportan cifras de transformación maligna muy variables. Este aparente incremento del riesgo de que aparezca un COCE en pacientes con LPO, respecto a las personas que no lo padecen, parece ser para algunos autores independiente de tipo clínico y de la terapia administrada. Para otros, sin embargo, las formas clínicas erosiva y en placa tendrían un potencial de malignización mayor, pero esta hipótesis no ha podido ser demostrada. Además, no parece que los factores de riesgo implicados en el cáncer oral, como son el tabaco y el alcohol, jueguen un papel en la transformación del LPO (González Moles y cols 2008; Bermejo y cols 2009)

Las lesiones de LPO suelen seguir un curso crónico con frecuentes recidivas y reactivaciones, pudiendo persistir durante años (Scully y El Kom, 1985; Escovich y cols 2001; González Moles y cols 2008). El curso evolutivo también depende de la forma clínica. Según Andreasen el 41% de los líquenes blancos, el 12% de los atrófico-erosivos y el 7% de los líquenes en placas se resolvieron espontáneamente (Andreasen JO, 1994).

Los porcentajes de transformación se hallan, según series, entre el 0% y el 12,5%. Sin embargo se ha cuestionado la manera de incluir determinados casos en estas series, que no reunirían los criterios.

La incidencia de la malignización suele incrementarse a partir de los 50 y en lesiones de larga evolución. El pronóstico de supervivencia una vez diagnosticado es pobre, de 3 a 5 años (Mignona y cols, 2007).

La transformación maligna del LPO se ha relacionado por muchos autores a las lesiones atrófico-erosivas y formas en placas, aunque no hay evidencias que demuestren esta hipótesis. También se ha discutido sobre la localización preferente para el desarrollo de la malignización. (Barnar 1993; Gandolfo y cols 2004; Bascones y cols 2005; Bascones y cols 2007; Blanco Carrion 2000; Bermejo 2009).

Además, se han descrito algunos factores de riesgo (tabaco y alcohol) que facilitarían esta transformación. En los fumadores crónicos, el desarrollo de un carcinoma puede ser de imposible determinación si la causa es el tabaco o es

secundario al LPO. Por ello, según algunos autores deben ser excluidos de los estudios ya que es un factor añadido.

Mattila y cols identificaron el virus del papiloma humano (VPH) en lesiones erosivas de LPO. Este virus se asocia a enfermedades como leucoplasia y carcinoma de células escamosas, por lo que puede ser otro factor responsable de la malignización del LPO (Mattila y cols 2012). También se ha relacionado la malignización con la presencia de candida y el virus de la Hepatitis C (Gandolfo y cols, 2004).

Algunos autores incluyen como factor contribuyente a la malignización el tratamiento con corticoides durante largo tiempo, debido al estado de inmunosupresión que genera y que se ha relacionado también con la infección por VPH. En cambio hay otros autores que han estudiado todos estos factores de riesgo y no han encontrado una relación significativa (Mignona y cols, 2007). Parece que la malignización puede estar relacionada con desordenes de los mecanismos de control del ciclo celular.

A pesar de esto, es un tema controvertido. *The World Health Organization* en un volumen de *Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours* recomendaron el desarrollo de criterios diagnósticos para diferenciar entre LPO y lesiones liquenoides orales (LLO).

EVALUACIÓN CLÍNICO PATOLÓGICA Y BIOMARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO EN PACIENTES CON LIQUEN PLANO ORAL.

TABLA 1.6 Estudios de pacientes con LPO publicados entre 1924 y 2010, mostrando una frecuencia de malignización del 0-12,5%. *Tomada del artículo de González-Moles y cols, 2008.*

Autor	País	OLP	Oral Carcinoma	Transformación	Observación
Williger (1924)	Alemania	20	2	10,0	–
Montgomery and Culver (1924)	UK	17	1	6,0	1–9
Schuermann (1939)	Alemania	310	2	0,6	–
Dechaume y Cols (1957)	Francia	50	5	10,0	–
Sugar and Banoczy (1959)	Hungría	36	1	3,0	11
Warin y Cols (1958)	UK	53	5	9,0	1–10
Altman and Perry (1961)	USA	128	1	0,8	6–10
Andreasen and Pindborg (1963)	Dinamarca	115	0	0	2–5
Grinspan y Cols (1966)	Francia	114	8	7,0	–
Rhode (1966)	Alemania	207	6	3,0	–
von Janner y Cols (1967)	Alemania	585	9	1,7	1–24
Andreasen (1968)	Dinamarca	115	0	0	1–10
von Abramova (1968)	Russia	436	5	1,1	5–8
Cawson (1968)	UK	138	1	0,7	–
Shklar (1972)	USA	600	3	0,5	1–15
Fulling (1973)	Dinamarca	225	1	0,4	3,6
Kovesi and Banoczy (1973)	Hungría	274	1	0,4	1 > 10
Silverman and Griffith (1974)	USA	200	5	2,5	18
Holmstrup and Pindborg (1979)	Dinamarca	8	1	12,5	0,4–6,5
Vaskovskaya and Abramov (1981)	Russia	725	29	4,0	–
Kaugars and Svirsky (1982)	USA	30 920	71	0,23	–
Silverman y Cols (1985)	USA	570	7	1,2	6 meses–10 años
Murti y Cols (1986)	India	722	3	0,4	5,1
Holmstrup y Cols (1988)	Dinamarca	611	9	1,5	1–26
Salem (1989)	Saudi Arabia	611	4	5,6	3,2
Vincent y Cols (1990)	USA	100	0	0	9,1 meses
Silverman y Cols (1991)	USA	214	5	2,3	7,5
Sigurgeirsson and Lindelof (1991)	Sweden	2071	8	0,4	9,9
Voute y Cols (1992)	Holanda	113	3	2,7	7,8
Carbone y Cols (1992)	Italia	170	10	5,8	3,0
Barnard y Cols (1993)	UK	241	9	3,7	1–10
Brown y Cols (1993)	USA	193	0	0	8,0
Vescovi and Gennari (1996)	Italia	71	3	4,22	5,0
Gorsky y Cols (1996)	Israel	157	2	1,3	3 meses–15 años
Markopoulos y Cols (1997)	Greece	326	4	1,3	6 meses–10 años
Lo Muzio y Cols (1998)	Italia	263	10	3,80	1–10
Rajentheran y Cols (1999)	UK	832	7	0,8	–
Mignogna y Cols (2001)	Italia	502	24	4,7	–
Eisen (2002)	USA	723	6	0,8	–
Rode and Kogoj-Rode (2002)	Slovenia	55	0	0	25
Lanfranchi-Tizeira y Cols (2003)	Argentina	491	32	6,5	–
Van der Meij and Van der Waal (2003)	Holanda	173	3	1,7	–
Gandolfo y Cols (2004)	Italia	402	9	2,2	2–21
Rodstrom y Cols (2004)	Suecia	1028	5	0,5	6,4
Laeijendecker y Cols (2005)	Holanda	200	3	1,5	4,3
Xue y Cols (2005)	China	674	4	0,6	3–21
Mignogna (2006)	Italia	700	45	6,43	16
Van der Meij (2007)	Holanda	192	4	2,1	5
Ingafou y Cols (2006)	UK	690	13	1,9	–
Bornstein y Cols (2006)	Suecia	141	4	2,84	–
Hsue y Cols (2007)	China	143	3	2,10	10
Bermejo Fenoll (2010)	España	550	5	0,9	–

1.1.9. Rehabilitación oral con implantes dentales en pacientes con Liquen plano oral

La rehabilitación oral con implantes dentales es un procedimiento ampliamente utilizado. La pérdida dental se acompaña de problemas funcionales, estéticos, habla, alteraciones oclusales, así como problemas psicológicos, por lo que la restauración dental con implantes es una opción que ofrece numerosos beneficios.

Los trabajos que abordan esta cuestión de liquen plano e implantes dentales son escasos, se ha sugerido que puede haber riesgo de fracaso en pacientes con liquen plano oral, debido limitada a capacidad del epitelio para adherirse a la superficie de titanio y estos cambios podrían afectar a la interfase de mucosa/titanio y poner en peligro la función de barrera del implante lo que facilita bacteriana acceder a los tejidos del periimplantarias (Candel-Marti y cols 2011; Petruzzi y cols 2011).

Los estudios del tratamiento con implantes dentales en pacientes con liquen plano oral son escasos y la mayoría son casos aislados siendo necesario estudios prospectivos. Se necesitan estudios con rigor científico, de forma que puedan construirse escalas de clasificación jerárquica, a partir de las cuales se establecen recomendaciones respecto a la adopción de medidas que deben adoptarse. Los resultados deben tomarse con cautela debido al pequeño tamaño de las muestras, el corto plazo de seguimiento y el nivel de evidencia de los estudios analizados.

El primer caso descrito corresponde a Esposito cols en 2000 que muestra un caso de OLP que fue rehabilitado con dos implantes dentales. Posteriormente este mismo autor (describe dos casos clínicos de OLP rehabilitados exitosamente con implantes y sobredentaduras con resultados positivos, incluyendo satisfacción del paciente (estética y función). Un magnifico estudio prospectivo controlado bien diseñado fue el realizado por Hernández cols en 2012, se trata de un estudio de 18 pacientes afectados por la OLP en el que fueron colocados 56 implantes. Después de la colocación del implante y durante el período de seguimiento, la erosión recurrente /manifestaciones ulcerosa de la enfermedad fueron tratados utilizando corticoides tópicos. Con una tasa de éxito del 100 %. Se detecto mucositis en el 66,6 % de los pacientes y periimplantitis en el 27,7 %.

Czerninski cols en 2012. En un estudio controlado retrospectivo sobre 14 pacientes OLP que con un total de 54 implantes. Una comparación de los signos OLP

y síntomas entre los pacientes con y sin implantes dentales durante un período de 12 a 24 meses mostró que no había diferencias estadísticas en manifestaciones LPO entre los dos grupos. La tasa de éxito fue del 100% y esta alta tasa de éxito podría explicarse por el hecho de que los fracasos de los implantes tempranos no se incluyeron en el estudio.

Sus resultados también indican que no hay contraindicaciones para la colocación de implantes en pacientes que sufren de LPO ya que la supervivencia implantes es esencialmente la misma que las indicadas en pacientes desdentados sin LPO. El estrecho contacto entre el epitelio oral y el implante plantea la cuestión de que si el titanio puede activar el LPO. La biocompatibilidad de material apoya la suposición de que hay una mínima posibilidad de una reacción liquenoide a los materiales de implante y estos autores observan solo un caso.

López Jornet cols 2013 en un estudio de 16 pacientes con LPO e implantes dentales osteointegrados encontraron la presencia de mucositis y periimplantitis 17,86% y 25% del grupo de LPO-implante, mientras que el grupo de control fue del 18% y 16%. La presencia del liquen plano no es un factor de riesgo para la perimplantitis.

Varias propuestas de tratamiento son utilizadas en el LPO sintomático: corticosteroides tópicos incluyendo la betametasona, clobetasol, dexametasona y triamcinolona; inhibidores tópicos de la calcineurina, como pimecrolimus, tacrolimus o ciclosporina, retinoides. Algunos pacientes no responden al tratamiento tópico por lo que tiene que ser utilizada un tratamiento sistémico con corticosteroides, la terapia prolongada es uno de los factores que pueden aumentar el riesgo de osteoporosis y puede influir en las tasas de éxito de los implantes.

Por otro lado, dado la gran variedad de sistemas de implantes que se utilizan y las distintas localizaciones, tampoco parece que el tipo de implante o su localización determinen una peor evolución del LPO e incluso, en pacientes con edentulismo total portadores de prótesis completas, se ha visto una mejoría en la evolución del LPO erosivo al colocar implantes con sobredentadura, posiblemente debido a la disminución del efecto traumático por desajuste de la prótesis.

Se recomienda que los implantes deben colocarse si los signos y síntomas están en la fase de remisión. Una cuidadosa higiene bucal, cuidado de las lesiones

gingivales y seguimiento frecuente son las principales recomendaciones en los pacientes con LPO rehabilitadas implantes (Pertruzzi y cols 2012). En ninguno de los estudios analizados ha sido reconocido el LPO como la causa de la pérdida de los implantes.

El seguimiento OLP es esencial debido a dos razones principales: Monitorizar la evolución del OLP y controlar supervivencia de los implantes. El liquen plano debe ser estudiado con cuidado dado su potencial de malignización.

TABLA 1.7: Resumen de pacientes con liquen plano e implantes dentales. *Ver en siguiente página.*

EVALUACIÓN CLÍNICO PATOLÓGICA Y BIOMARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO EN PACIENTES CON LIQUEN PLANO ORAL.

Autor	Año	Pacientes con OLP	Nº implantes	Edad	Sexo LP	Tipo Liquen plano	Diagnostico LP antes o después inserción implante	Mucositis Perimplantitis	Prótesis IMPLANTS	Tipo de implantes
Esposito cols	2000	1	2	69	Mujer	Erosivo	No disp.	No disp.	Sobre dentadura	Branemark System
Esposito cols	2003	2	4	72-78	Mujer	Erosivo	Antes	No disp.	Sobre dentadura	ITI
Oczakir cols	2005	1	4	74	Mujer	No disp.	Antes	No disp.	Fija	ITI
Reichart	2006	3	10	63,68,79	Mujer	1 Erosivo 2 Reticular	1 antes 2 después	No disp.	Fija	HATI CamLog ZLMicrodent
Czerninski cols	2006	1	3	52	Mujer	No disp.	Antes	No disp.	Fija	No disp.
Gallego cols	2008	1	2	81	Mujer	Reticular	Antes	No disp.	Sobre dentadura	No disponible
Hernández cols	2012	18	56	53.7	14 Mujeres 4 Hombres	Erosivo	Antes	66 27	Fija	TiUnite and Nobel Direct
Czerninski cols	2012	14	54	59.5	11 Mujeres 3 Hombres	11 Erosivo 3 Reticular	67% antes 13% después	No disp.	No disponible	No disponible
Lopez Jornet	2012	16	56	64.5	10 Mujeres 6 Hombres	11 Reticular 5 Erosivo	Antes	17.8 25	3 Sobre dentadura 13 Fija	No disp.
Portela tejedor	2012	3	8	53,59,59	1 Hombre 2 Mujeres	Reticular y erosivo	Antes Después	No disp.	Fija Caso tres pendiente de rehabilitar Unp o	Nobel Steri-Oss Astra Tech

1.2. RADICALES LIBRES (RL)

Un radical libre, por definición, es una molécula o un único átomo que posee un electrón desapareado. Los electrones desapareados aumentan la reactividad química de dicha molécula. Un radical libre se define como un átomo o molécula con uno o más electrones no apareados girando en sus orbitales más externos. Por dicha razón los radicales libres oxidan a las moléculas vecinas para así adquirir un equilibrio químico. Nuestro organismo también genera de forma continua y como parte del metabolismo normal, estos intermediarios reactivos llamados radicales libres, radicales libres derivados del oxígeno, oxidantes, prooxidantes y especies reactivas basadas en el oxígeno (EROs) o el nitrógeno (ERNs). (Benites Sillero 2008).

Es el equilibrio entre la formación de los RL y la presencia de las defensas antioxidantes lo que determina la adecuada funcionalidad del organismo.

1.3. ESTRÉS OXIDATIVO

El Estrés oxidativo es un proceso patológico local o sistémico, causado por una alteración de los mecanismos bioquímicos que controlan las reacciones de óxido-reducción. Se produce por la ruptura del equilibrio fisiológico entre producción y eliminación de especies químicas oxidantes (Droge 2002).

Los agentes oxidantes pueden ser exógenos o endógenos. De estos, entre los más dañinos están las especies reactivas del oxígeno (ROS) y los peróxidos lipídicos, cuya peculiaridad, de tener uno o más electrones desapareados en su orbital más externo, hace que sean moléculas muy reactivas, de vida media muy corta y con capacidad de producir daño en todas las biomoléculas.

Así mismo, pueden interaccionar con las proteínas dando lugar a una oxidación de los restos laterales de aminoácidos, lo cual puede traducirse en una pérdida de la función biológica que desempeñan. (Gómez Cabrera 2004; Ko y cols 2005).

Igualmente pueden reaccionar con todos los componentes de los ácidos nucleicos, ocasionando oxidaciones de las bases nitrogenadas, dando lugar a mutaciones.

Por lo tanto, el oxígeno que constituye el elemento del que depende la vida de las células aeróbicas, paradójicamente es también el responsable de las alteraciones funcionales y degenerativas que acontecen en los seres vivos con el paso de los años, convirtiendo al EO en un proceso de gran interés científico durante las últimas décadas, al ser el mecanismo subyacente en la fisiopatología de numerosas enfermedades. (Finke 2002).

Las principales especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno son:

- Radical superóxido $O_2^{\bullet-}$
- Radical alcóxi RO^{\bullet}
- Radical hidroperóxido HO_2^{\bullet}
- Radical peróxi ROO^{\bullet}
- Peróxido de hidrógeno H_2O_2
- Óxido nítrico NO^{\bullet}
- Radical hidroxilo HO^{\bullet}
- Dióxido de nitrógeno NO_2

1.3.1. Fuentes productoras de radicales libres de oxígeno y especies reactivas de oxígeno

Numerosos sistemas intracelulares y extracelulares pueden producir RLO y ERO: Los más importantes son enumerados (Asensi y cols 1999; Brenneisen 2005; Brenneisen 2010).

1. SISTEMAS INTRACELULARES

- **Cadena respiratoria mitocondrial:** es la mayor fuente de producción de RLO.
- **Citocromo P450:** enzimas oxidativas tipo Xantina-oxidasa.
- **Macrófagos y neutrófilos:** células fagocitarias que contienen, entre otras, un grupo de enzimas denominadas complejo NADPH-oxidasa.
- **NOs (Óxido nítrico sintetasa):** familia de enzimas que catalizan la oxidación de L-arginina a L-citrulina y la síntesis de un potente vasodilatador (NO^{\bullet}).
- **Mieloperoxidasa:** Enzima que cataliza la conversión de Cl^- a $HOCl$.
- Lipoxigenasa.

- Metales de transición: El cobre y el hierro actúan como catalizadores en múltiples reacciones.

2. SISTEMAS EXTRACELULARES

- Radiación ultravioleta.
- Fármacos.
- Quimioterapia.
- Radiaciones ionizantes.
- Tabaco.
- Pesticidas (organofosforados y clorados).
- Ozono.

1.3.2. Mecanismo de protección: los antioxidantes

Los antioxidantes se pueden clasificar siguiendo criterios distintos (Cherubini y cols 2005; Dalle-Donne y cols 2006).

Los antioxidantes desde una perspectiva bioquímica, pueden clasificarse en enzimáticos y no enzimáticos. Según el sitio de donde provienen: endógenos o propios del organismo y exógenos o provenientes de fuentes alimenticias. Y dependiendo del mecanismo de acción en: primarios, secundarios y terciarios.

- 1. Primarios:** Previenen la formación de nuevos radicales libres, convirtiéndolos en moléculas menos perjudiciales antes de que puedan reaccionar o evitando la formación de radicales libres a partir de otras moléculas.
- 2. Secundarios:** Capturan los radicales libres, evitando la reacción en cadena: vitamina E o alfa-tocoferol, vitamina C o ácido ascórbico, beta-caroteno, ácido úrico, bilirrubina, albúmina, ubiquinol-10, metionina.
- 3. Terciarios:** Reparar las biomoléculas dañadas por los radicales libres (Ej: enzimas reparadoras de ADN y metionina sulfóxido reductasa).

1.3.3. Localización de los diferentes antioxidantes

Los antioxidantes se encuentran en compartimentos diferentes: a) intracelular, b) membrana celular y, c) extracelular. (Finke 2002; Dalle-Donne y cols 2006).

A. ANTIOXIDANTES INTRACELULARES

- SOD (Cu, Zn, Mn) Elimina $O_2 \cdot^-$ catalíticamente.
- CAT, contiene 4 grupos prostéticos hemínicos (FeGPx (Fe) -Elimina el H_2O_2 cuando está presente en bajas concentraciones. -Puede quitar hidroperóxidos orgánicos.
- GSH.

B. ANTIOXIDANTES DE MEMBRANA CELULAR

- Vitamina E (α -tocoferol).
- β -caroteno.
- Coenzima-Q.
- Organización estructural de la membrana.

C. ANTIOXIDANTES EXTRACELULARES

- Transferrina: Se une a iones férricos.
- Lactoferrina: Se une a iones férricos a pH bajos.
- Haptoglobina: Se une a hemoglobina previniendo la descomposición de lipoperóxidos.
- Hemopexina: Se une a grupos hemo previniendo la descomposición de lipoperóxidos.
- Albúmina.
- Ceruloplasmina.
- SOD extracelular: Elimina radical superóxido catalíticamente.
- GPx extracelular: Elimina peróxido de hidrógeno e hidroperóxidos.
- Bilirrubina.
- Ácido Úrico.
- Glucosa.
- Vitamina C (ácido ascórbico).

1.3.4. Consecuencias del estrés oxidativo: del daño oxidativo en la transmisión de señales

La acción de los radicales libres sobre los constituyentes estructurales celulares produce una agresión interna continuada que amenaza la integridad funcional de todas las biomoléculas. Las consecuencias patológicas dependerán del tipo de constituyente celular que se dañe (Venéreo 2010; Elejalde 2001; Brenneisen 2005; Benites Sillero 2008).

1. Lípidos.

Es aquí donde se produce el daño mayor en un proceso que se conoce como peroxidación lipídica, afecta a las estructuras ricas en ácidos grasos poliinsaturados, ya que se altera la permeabilidad de la membrana celular, se produce edema y muerte celular. Los productos finales de este proceso de peroxidación lipídica son aldehídos, gases hidrocarbonados y varios residuos químicos, incluyendo el malondialdehído (MDA). Muchos de los aldehídos formados reaccionan rápidamente con los componentes celulares, con lo que causan mutaciones en el DNA, y producen daños estructurales y funcionales al reaccionar con proteínas.

La peroxidación lipídica se considera como un factor muy importante en el envejecimiento de células aeróbicas. Es un proceso continuo y fisiológico que actúa como un renovador de membranas biológicas en condiciones normales, su excesiva activación ha sido implicada en el desarrollo de varias condiciones de enfermedad, como aterosclerosis, diabetes, cáncer. Los factores que influyen en la magnitud de la peroxidación lipídica son: La naturaleza cualitativa y cuantitativa del agente inicializador. Los contenidos de la membrana en ácidos grasos poliinsaturados y su accesibilidad. La tensión de oxígeno. La presencia de hierro. El contenido celular de antioxidantes (betacarotenos, alfatocoferoles, glutatión) La activación de enzimas que pueden hacer terminar la cadena de reacción como es el caso de la glutatión peroxidasa (GSH-Prx).

2. Proteínas.

Se produce el daño oxidativo sobre un grupo de aminoácidos como fenilalanina, tirosina, histidina, triptófano y metionina; además se forman entrecruzamientos de

cadenas peptídicas, hay fragmentación de la proteína por ruptura de enlaces peptídicos y por último formación de grupos carboxilos que impiden el normal desarrollo de sus funciones.

3. Ácido desoxirribonucleico (ADN).

Ocurren fenómenos de mutaciones y carcinogénesis, hay pérdida de expresión o síntesis de una proteína por daño a un gen específico, modificaciones oxidativas de las bases, deleciones, fragmentaciones, interacciones estables ADN-proteínas, reordenamientos cromosómicos y desmetilación de citosinas del ADN que activan genes. El daño se puede realizar por la alteración (inactivación/pérdida de algunos genes supresores de tumores que pueden conducir a la iniciación, progresión, o ambas de la carcinogénesis). (Armellini y cols 2005).

4. Glúcidos.

Se ha observado una relación directa entre los radicales libres y el estrés oxidativo con la diabetes mellitus, relacionada con el metabolismo de los peróxidos y de los metales de transición.

1.3.5. Antioxidantes endógenos

Según su composición química podemos clasificarlos en enzimáticos y no enzimáticos. (Halliwell y cols 1995; Loy y cols 2002; Rodríguez 2001).

1.3.5.1. Sistemas antioxidantes enzimáticos y noenzimáticos

NO ENZIMÁTICOS		ENZIMÁTICOS
Glutación (GSH)	Hemopexina	Superóxido dismutasa (SOD)
Albúmina	β-caroteno	Catalasa (CAT)
Coenzima Q	Transferrina	Glutación peroxidasa (GPx)
Ceruloplasmina	Bilirrubina	Glutación Reductasa (GR)
Lactoferrina	Ácido Úrico	Glutación S-transferasa (GST)
Haptoglobinas	Glucosa	
Ácido Ascórbico	Vitaminas C, E	
Microelementos (Zn, Se, Mn, Cu, Fe)		

1.3.5.2. Antioxidantes enzimáticos

A. Superóxidodismutasa (SOD)

La Superóxido Dismutasa SOD es una enzima que se encuentra en nuestro organismo y es el más potente de los antioxidantes naturales. Estimula el sistema inmune y reduce la formación de ácido láctico. La SOD junto con la Catalasa y la Glutación Peroxidasa es una de las más importantes defensas naturales frente al estrés oxidativo y el exceso de radicales libres.

B. Glutación Peroxidasa (GPx)

La glutación peroxidasa (GPx) juega un papel importante en la detoxificación del peróxido de hidrógeno y los lipoperóxidos. Es una enzima selenio-dependiente que utiliza como agente reductor el glutati6n reducido (GSH) oxidandolo a glutati6n oxidado (GSSG).

C. Catalasa (CAT)

Tiene una amplia distribuci6n en el organismo humano, alta concentraci6n en h6gado y ri6n, baja concentraci6n en tejido conectivo y epitelios, y se localiza a nivel celular: mitocondrias, peroxisomas, citosol (eritrocitos); presenta 2 funciones fundamentales: catal6tica y peroxidativa y forma parte del sistema antioxidante CAT/SOD que actúa en presencia de altas concentraciones de peróxido de hidrógeno.

1.3.5.3. Antioxidantes no enzimáticos

A. Glutati6n (GSH)

Puede encontrarse en dos formas segun su estado de óxido-reducci6n: como GSH o glutati6n reducido, o como GSSG o glutati6n oxidado. El GSH desempeña numerosas e importantes funciones metab6licas, una de ellas es la de proteger a la c6lula contra los radicales libres, los peróxidos y otros compuestos t6xicos, así como proteger frente al efecto nocivo de las radiaciones.

1.3.5.4. Antioxidantes ex6genos

A. Vitamina C

La vitamina C o ácido asc6rbico es considerado uno de los m6s poderosos y quiz6 el menos t6xico de los antioxidantes naturales. La vitamina C participa en numerosos procesos biol6gicos como hidroxilaci6n hepática del colesterol a nivel microsomal, y adem6s por sus propiedades reductoras mejoran la estabilidad y utilizaci6n del ácido f6lico y la vitamina E.

B. Vitamina E

El tocoferol o vitamina E es el principal antioxidante en relación con las LDL. Es capaz de captar radicales del oxígeno y cortar la cadena de reacciones de los radicales libres.

C. Carotenoides

Son pigmentos que se encuentran en plantas y microorganismos, pero no son sintetizados por animales.

D. Flavonoides

Son un gran grupo de antioxidantes polifenólicos que se hallan en muchas frutas, vegetales y bebidas como el té, el vino y la cerveza.

1.3.5.5. Otras sustancias antioxidantes

A. Ácido lipoico.

B. Alopurinol.

C. N-acetilcisteína.

D. Ácido úrico.

E. Glucosa.

F. Elementos traza. Las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa requieren elementos traza (Cu, Zn, Mn, Fe, Se) para su biosíntesis

1.3.6. Procesos degenerativos asociados al estrés oxidativo

Cuando la capacidad de los mecanismos antioxidantes se ve superada por las agresiones oxidativas, nos encontramos ante una situación de estrés oxidativo. Los radicales libres están implicados en numerosos procesos degenerativos, que incluyen el envejecimiento, el cáncer, enfermedades cardiovasculares, arteriosclerosis, enfermedades neurológicas, procesos irritativos de la piel, e inflamaciones. (Agha-Hosseini y cols 2009; Ames 1983; Ames y cols 1993; Anderseny cols 2003; Androulakis y cols 2005; Arab y cols 2005; Asensi y cols 1999; Armelini y cols 2005; Benites Sillero 2008; Bigl y cols 2003; Butterfield 2002; Chauhan 2005; Cherubini y cols 2005; Dalle-Donne y cols 2006, Elejalde 2001; Evans 2004; Gómez Cabrera 2004; Guentsch y cols 2008; Halliwell 1995; Jones 2002; Judd 2002; Kang y cols 2005; Leonardo de Tursi Rispoli 2011; Levent 2004; Pompella 2003; Triggiani y cols 2006).

A. Estrés oxidativo y enfermedades neurodegenerativas

Procesos degenerativos más estrechamente vinculados al estrés, como son las enfermedades neurológicas, parecen reconocer como causa primaria en su etiopatogenesis, las mutaciones secundarias a la oxidación en las moléculas de ADN nuclear, que conlleva modificaciones en la estructura y función de determinadas proteínas enzimáticas.

B. Estrés oxidativo en las patologías cardiovasculares (Kris-Etherton 2002; Kritchevsky 1999; López-Miranda y cols 2001).

Hoy día se dispone de suficientes datos que permiten confirmar la participación del EO en la fisiopatología de distintas afecciones cardiovasculares, tales como el infarto agudo de miocardio la aterosclerosis, la insuficiencia cardiaca y la hipertensión arterial.

C. Estrés oxidativo en la carcinogénesis (Klaunig 2010; Koracevic 2001; Rai y cols 2008; Stocker 2005; Vlková 2012).

Se ha señalado al EO como un primordial factor patogénico en la patología tumoral por el potencial de capacidad mutagénica que posee a nivel nuclear. Se cree que los ROS actúan mediante mutaciones en el ADN que afectan a genes codificadores de protooncogenes, antioncogenes o proteínas reparadoras del ADN, que a su vez favorecen el desarrollo de determinados estados cancerosos. Esto explicaría el incremento del riesgo neoplásico en determinadas patologías con fuerte influencia oxidativa, tales como la obesidad, el alcoholismo y el tabaquismo. En la leucemia linfocítica crónica se ha encontrado un elevado contenido de productos de peroxidación (MDA) y la progresión de estos mismos en el tiempo evolutivo de la enfermedad.

D. Estrés oxidativo en el liquen plano (Agha-Hosseini 2009; Agha-Hosseini 2012; Barikbin 2011; Manoharan 2005; Sander y cols 2005 ; Mortazavi 2013).

Sander y cols 2005; fueron los primeros en demostrar daño oxidativo disminución de la defensa antioxidante y el aumento de los lípidos, ADN y proteínas en el liquen plano. Estos autores encontraron un aumento de la intensidad de la tinción de la peroxidación lipídica marcadores MDA, así como aumento de la tinción para el marcador de daño oxidativo del ADN 8 - hidroxil - 2 - desoxiguanosina en muestras de piel de seis pacientes con liquen plano genital en comparación con controles sanos.

En un estudio realizado por Sezer y col, los pacientes con LP presentaban niveles mayores de óxido nítrico (NO), malondialdehído (MDA) y superóxido dismutasa (SOD), y niveles menores de catalasa eritrocítica (CAT), comparado con los controles. (Sezer y cols 2005).

Aly y Shahin encontraron niveles más altos de NO, SOD y MDA, y niveles menores de CAT eritrocitaria en pacientes Egipcios con LP comparado con los controles. (Aly Shahin 2010).

Upadhyay y cols compararon los marcadores de estrés oxidativo y defensa antioxidante en pacientes con LP oral y reacción liquenoide oral y controles; aunque los niveles totales de antioxidantes en ambos grupos de pacientes eran más bajos y los niveles séricos de MDA eran más altos que en los

controles, sólo el grupo de LP oral presentó tioles séricos más bajos que los sujetos normales. (Upadhyay y cols 2010).

Battino y cols compararon los niveles antioxidantes en suero y saliva de pacientes con LP oral y sujetos normales y encontraron niveles menores de ácido úrico en saliva y niveles más altos de gamma glutamil-transferasa, concluyendo que ambos podrían ser marcadores útiles en estrés oxidativo. (Battino y cols 2008).

Nagao y col estudiaron siete micronutrientes en 62 pacientes con LP oral y 248 controles sanos, y encontraron niveles más altos sólo de retinol; no se encontraron diferencias significativas para los demás micronutrientes (Nagao 2001).

2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

La prevalencia de LPO es de 0,2-1,9% y se observa con mayor frecuencia en las mujeres de 40 a 60 años de edad. La etiología del Liqueen Plano Oral(LPO) es desconocida. En la actualidad, se considera que el LPO es un proceso inmunológico multifactorial con factores genéticos, psicológicos, infecciosos, etc., que podrían actuar como agentes causales o como precipitantes del proceso, se considera como un proceso autoinmunitario.

Los linfocitos TCD8 citotóxicos y los TCD4 facilitadores se acumularían en la lámina propia y en la submucosa superficial. Estos linfocitos serían activados por diferentes mecanismos y producirían apoptosis celular, degeneración basal y destrucción de la membrana basal, dando lugar a las lesiones clínicas.

Las manifestaciones clínicas se presentan como patrones (erosivos) ulcerosos, atróficos, reticulares, papulares y en placas. La lesión reticular es la forma más frecuente de LPO que aparece como una red de estrías blancas superpuestas, seguidas de patrones (erosivos) ulcerosos, atróficos y placas. El LPO reticular suele ser asintomático pero las formas atróficas y ulcerosas (erosivas) del LPO pueden causar síntomas que varían de sensación de ardor a dolor intenso. El LPO aparece con frecuencia en ambos lados de la mucosa bucal y también en la lengua, las encías, o sitios múltiples.

La posible malignización del liquen plano oral (LPO) sigue en la actualidad como un tema de controversia, este riesgo de malignización del liquen plano oral sugiere la realización de nuevas investigaciones a fin de determinar los factores involucrados en este proceso.

La producción de radicales libres es uno de los mecanismos de acción implicados en la patogenia de la carcinogénesis. Evidenciar que existe una posible asociación entre el aumento de la producción de RLO y/o disminución de los componentes del sistema de defensa (estrés oxidativo) con el curso clínico de estas patologías, posibilita un mejor conocimiento de las mismas para intentar influir positivamente en la evolución clínica de los pacientes afectados.

Medición de la actividad antioxidante total en los fluidos corporales puede servir como un biomarcador de diagnóstico y como una herramienta innovadora para evaluar la progresión de la enfermedad.

2.2. OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo pueden ser descritos en dos niveles; un objetivo general que determina el planteamiento global de la investigación, y unos objetivos específicos que articulan y ordenan los diversos aspectos del objetivo general.

El **objetivo general del estudio** es analizar las características clínicas histológicas y biomarcadores de estrés oxidativo en saliva en pacientes con LPO.

El objetivo general ha sido desglosado en una serie de objetivos específicos que nos permiten sistematizar y responder a los diferentes aspectos que plantea nuestro estudio.

Objetivos específicos:

1. Realizar un estudio clínico de las lesiones de liquen plano oral en 130 pacientes para determinar el tipo clínico y la localización más frecuente, y su asociación con un mayor o menor grado de extensión oral de la enfermedad.
2. Analizar la asociación enfermedades autoinmunes en pacientes con OLP comparar con la población general.
3. Investigar condiciones de estrés oxidativo y el sistema de defensa antioxidante en pacientes con liquen plano oral y para compararla con la de los individuos sanos a través de la medición de los niveles de la saliva no estimulada.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. PACIENTES Y MÉTODO

Para alcanzar los objetivos propuestos se propone un plan de trabajo que consta de las siguientes etapas:

- **Parte 1.** Registro de las características clínico e histológicas situación clínica de pacientes con LPO.
- **Parte 2.** Analizar la asociación clínica de pacientes con LPO y enfermedades autoinmunes.
- **Parte 3.** Determinación en saliva basal de reposo el nivel estrés oxidativo en pacientes LPO.

3.1.1. Diseño del estudio

Se diseñó un estudio clínico de cohorte o transversal con el objetivo principal de evaluar la asociación de enfermedades autoinmunes en pacientes con LPO y comparar estos valores con los obtenidos en un grupo de pacientes control.

3.1.2. Selección de pacientes

Para la realización de nuestro estudio, se seleccionaron pacientes que de forma consecutiva acuden a la clínica Odontológica Universitaria.

Se llevó a cabo de acuerdo con los principios de declaración de Helsinki. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado para la inclusión de sus datos en el estudio, después de ser informados detalladamente acerca de nuestro objetivo.

3.1.2.1. Criterios inclusión

Paciente mayor de 18 años. Pacientes con diagnóstico clínico e histopatológico de LPO.

FIGURA 2.1: Se puede observar estrías de Wickham en mucosa yugal y lesiones eritematosas y blanquecinas en encía en LPO.



TABLA 2.1: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LAS LESIONES ORALES LIQUENOIDES (Van der Meij 2003).

CRITERIO CLÍNICO
<ul style="list-style-type: none">• Presencia de lesiones bilaterales, más o menos simétricas.• Presencia de estrías blancas (forma reticular).• Las lesiones erosivas, atróficas, bullosas y tipo placa son sólo aceptadas como un subtipo en la presencia de lesiones reticulares en otro lugar de la mucosa oral.• Todas las lesiones que se parecen al LPO pero no completan el criterio mencionado, el término “clínicamente compatible con” debería ser usado.
CRITERIO HISTOPATOLÓGICO
<ul style="list-style-type: none">• Presencia de infiltrado en banda bien definido que es reducido a una parte del tejido conectivo y que consiste principalmente de linfocitos.• Signos de “degeneración hidrópica” en la capa basal celular.• Ausencia de displasia epitelial.• Cuando las características histopatológicas son menos obvias, el término “histológicamente compatible con” debería ser usado.
DIAGNÓSTICO FINAL LPO o LLO
Para llevar a cabo un diagnóstico final deben ser incluidos tanto los criterios clínicos como histopatológicos.
LPO: El diagnóstico de LPO requiere el cumplimiento de ambos criterios.

3.1.2.2. Criterios exclusión

Consumo de fármacos asociados con reacción liquenoide. Embarazo o periodo de lactancia. No firmar el consentimiento informado.

La biopsia fue informada en todos los casos por un mismo patólogo y en el mismo laboratorio mediante el mismo procedimiento:

El material utilizado para la exploración intraoral fue el siguiente:

- Espejo intraoral.
- Sonda periodontal.
- Gasas estériles.
- Sonda de exploración.
- Guantes.
- Mascarillas.
- Cámara fotográfica.
- Material quirúrgico para la biopsia oral
- Fijación en formol tamponado al 10%.

Una vez recibidos los resultados de la biopsia y confirmado histológicamente el diagnóstico clínico de LPO, se citó al paciente para la siguiente visita de evaluación inicial.

FIGURA 2.2: Biopsia de Mucosa yugal. Estudio histológico del tejido.



Se evaluaron a los pacientes de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión anteriormente descritos y si cumplían estos criterios, la posterior aceptación y firma del consentimiento informado.

Los pacientes del grupo control se seleccionaron de forma consecutiva que acuden a la clínica odontología. Universitaria por otras causas (tratamiento restaurado y/o protésico, exodoncia dental y revisiones) de las mismas características de edad, sexo que el grupo de estudio.

Se completó su historia clínica (datos de filiación, antecedentes personales y familiares, anamnesis, exploración clínica, odontograma) y se determinó la presencia de cualquier patología sistémica relevante o medicación que el paciente estuviese tomando en ese momento.

- Datos de filiación.
- Anamnesis dirigida/ no dirigida.
- Antecedentes personales y familiares.
- Tratamientos farmacológicos.
- Hábitos tóxicos.
- Circunstancias personales.
- Exploración clínica.
- Odontograma.
- Exámenes complementarios.
- Diagnóstico.
- Evolución.

Se registró si el paciente fumaba o no, o si había sido fumador así como la ingesta de alcohol.

A todos los pacientes se les realizó exploración oral completa y a los pacientes del grupo de estudio, fotografías intraorales de las lesiones de LPO.

Como exámenes complementarios se solicitaron determinaciones analíticas para la detección de VHC.

En el grupo de pacientes con LPO se anotaron las siguientes características clínicas de las lesiones de liquen:

- Tipo de LPO:
- Localización de las lesiones de LPO:
 1. Borde rojo labial
 2. Mucosa labial
 3. Mucosa yugal
 4. Mucosa alveolar
 5. Encía
 6. Paladar duro
 7. Mucosa faucial
 8. Dorso lingual
 9. Vientre lingual
 10. Suelo de la boca
- Presencia y distribución de las lesiones de liquen plano
- Tiempo de evolución de las lesiones de liquen en boca:
- Necesidad de tratamiento local con corticoides en el momento del estudio.
- En el grupo de pacientes con LPO, se valoró la sintomatología de las lesiones de LPO en el momento de la visita.

Se clasificaron las enfermedades autoinmunes según ICD-9 código de Clasificación Internacional de las enfermedades autoinmunes:

Psoriasis	696.0-1
Diabetes mellitus tipo1	250.X1 and 250.X31
Artritis reumatoide(incluye forma juvenil)	714.0, 714.3
Esclerosis Múltiple	340.XX
Lupus eritematoso sistémico	710.0
Vitíligo	709.01
Enfermedad de Graves	242.00
Tiroiditis Hashimoto	245.2
Glomerulonefritis crónica	582.XX
Arteritis de células gigantes	446.5
Fibrosis Pulmonar	515.X
Síndrome de Sjögren	710.2
Enfermedad de Addison	255.4
Anemia Hemolítica	283.XX
Purpura trombocitopeniaimmune	287.31
Esclerosis sistémica	710.1
Cirrosis biliar primaria	571.6
Alopecia areata	704.01
Enfermedad Celiaca	579.
Urticaria crónica	708.XX
Enfermedad de Crohn	555.XX
Colitis ulcerativa	556.XX

3.1.3. Perfil de Impacto de Salud Oral (OHIP-49)

Se evalúa mediante una encuesta validada en español, del Oral Health Impact Profile (OHIP-49) original. Es un test que permite conocer la calidad de vida de un paciente en relación con su salud oral. Consta de 49 preguntas divididas en 7 dominios diferentes.

Cada pregunta se contesta en función de una escala Likert de puntuación (de 0 a 4 puntos):

- 0 = nunca.
- 1 = casi nunca.
- 2 = ocasionalmente.
- 3 = bastante frecuente.
- 4 = muy frecuente.

Cada uno de los 7 dominios presenta el siguiente posible rango de puntuación:

- Limitación funcional (9 items): posible rango 0-36.
- Dolor físico (9 items): posible rango 0-36.
- Discomfort psicológico (5 items): posible rango 0-20.
- Incapacidad física (9 items): posible rango 0-36.
- Incapacidad psicológica (6 items): posible rango 0-24.
- Incapacidad social (5 items): posible rango 0-20.
- En desventaja (6 items): posible rango 0-24.

EVALUACIÓN CLÍNICO PATOLÓGICA Y BIOMARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO EN PACIENTES CON LIQUEN PLANO ORAL.

El OHIP-49, a diferencia de otros test de calidad de vida, presenta un valor resumen final del test, el OHIP-49 (todos los ítems) cuyo valor indica la mejor o peor calidad de vida oral del paciente: 49 (ítems) X 0-4 (rango posible de respuesta tipo Likert) = 0 (mejor calidad de vida oral)/196 (peor calidad de vida oral).

Puntuación (Nada = 0, Poco = 1, Normal = 2, Bastante = 3, Mucho = 4)	
Limitación funcional	Puntuación
1. ¿Ha tenido dificultades mordiendo algún alimento por problemas con tus dientes, boca o prótesis?	
2. ¿Ha tenido problemas pronunciando alguna palabra por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
3. ¿Ha notado algún diente en mal estado de salud?	
4. ¿Ha sentido que su apariencia ha sido afectada por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
5. ¿Ha sentido que su aliento se ha deteriorado por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
6. ¿Ha sentido que su sensación de sabor ha empeorado por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
7. ¿Ha retenido alimento en sus dientes o prótesis?	
8. ¿Ha sentido que su digestión ha empeorado por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
9. ¿Ha sentido que sus prótesis no se ajustan adecuadamente?	
Dolor físico	
10. ¿Ha tenido molestias o dolor en su boca?	
11. ¿Ha tenido dolor en los maxilares?	
12. ¿Ha tenido dolor de cabeza por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
13. ¿Ha tenido los dientes sensibles, por ejemplo debido a alimentos o líquidos calientes o fríos?	
14. ¿Ha tenido dolor de dientes?	
15. ¿Ha tenido dolor de encías?	
16. ¿Ha encontrado dificultad para comer algún alimento por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
17. ¿Ha tenido áreas dolorosas en su boca?	
18. ¿Ha tenido prótesis inconfortables?	
Disconfort psicológico	
19. ¿Ha estado preocupado por problemas dentales?	
20. ¿Ha estado pendiente de sus dientes, boca o prótesis?	
21. ¿Los problemas dentales le provocan mal estar?	
22. ¿Ha sentido disconfort sobre la apariencia de sus dientes, boca o prótesis?	
23. ¿Se ha sentido tenso/a por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	

Incapacidad física

EVALUACIÓN CLÍNICO PATOLÓGICA Y BIOMARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO EN PACIENTES CON LIQUEN PLANO ORAL.

24. A la hora de hablar ¿tiene usted problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
25. ¿La gente ha malentendido algunas de sus palabras por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
26. ¿Ha sentido que hay menos sabor en sus alimentos por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
27. ¿Ha sido incapaz de cepillar sus dientes apropiadamente por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
28. ¿Ha tenido que evitar comer algunos alimentos por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
29. ¿Su dieta ha sido insatisfactoria por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
30. ¿Ha sido incapaz de comer con sus prótesis por problemas con ellas?	
31. ¿Ha evitado sonreír por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
32. ¿Ha tenido que interrumpir comidas por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
Incapacidad psicológica	
33. ¿Su sueño ha sido interrumpido por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
34. ¿Ha estado molesto por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
35. ¿Le cuesta relajarse por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
36. ¿Se ha sentido deprimido por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
37. ¿Se ha afectado su concentración por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
38. ¿Ha estado un poco avergonzado por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
Incapacidad social	
39. ¿Ha evitado salir por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
40. ¿Ha sido menos tolerante con su pareja o familia por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
41. ¿Ha tenido problemas relacionándose con otra gente por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
42. ¿Ha estado un poco irritable con otra gente por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
43. ¿Ha tenido dificultades haciendo su trabajo habitual por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
En desventaja	
44. ¿Ha sentido que su salud general ha empeorado por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
45. ¿Ha sufrido cualquier pérdida financiera por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
46. ¿Ha sido incapaz de disfrutar mucho la compañía de otra persona por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
47. ¿Ha sentido que la vida en general es menos satisfactoria por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
48. ¿Ha sido totalmente incapaz de funcionar por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
49. ¿Ha sido incapaz de trabajar a su capacidad total por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	

3.1.4. Medición de estrés oxidativo en saliva

Se realizó un estudio transversal que incluyó 70 pacientes del Hospital Universitario Morales Meseguer que acuden a la Unidad de Medicina Bucal (Universidad de Murcia, España). Se estudiaron de forma consecutiva 40 LPO y 30 pacientes control y fueron reclutados durante un período comprendido entre octubre 2011 y enero 2013.

Criterios de inclusión: Mayores de 18 años, la presencia de liquen plano que afectan a la mucosa oral, que cumple las características clínicas e histopatológicas según los criterios propuestos por van der Waal y la OMS. En todos los casos, el diagnóstico fue confirmado clínicamente y mediante examen histopatológico.

Los criterios de exclusión fueron: presencia de displasia epitelial, tratamiento de drogas (incluyendo el tratamiento específico LPO como los corticosteroides sistémicos, el ácido retinoico o inmunosupresores y tratamientos concomitantes que interfieran en la producción o metabolización de radicales libres, como N-acetil-cisteína, Vitamina C, Vitamina E, etc.), así como drogas con propiedades antioxidantes conocidas. Los sujetos con enfermedades sistémicas importantes (por ejemplo, diabetes mellitus, cáncer o enfermedad coronaria), embarazadas o en período de lactancia fueron excluidos.

El grupo control estaba formado por pacientes sanos reclutados de forma consecutiva desde Universidad de la Facultad de Odontología de Murcia y que consulta por un problema dental con una edad media de 57,1 años (seis hombres y 24 mujeres).

Una historia clínica completa y exploración de la oral cavidad se realizó para determinar el tipo clínico de LPO (reticular, atrófico y erosivo) y los sitios intraorales involucrados. Un examen periodontal de cada uno paciente se llevó a cabo y los pacientes con periodontitis fueron excluidos. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado para participar en el estudio.

El material empleado para realizar las mediciones de saliva ha sido:

- Tubo calibrado y embudo para realizar la sialometría.
- Cronómetro para realizar la medición del tiempo que ha de durar la recolección de saliva de los sujetos participantes en el estudio.
- El paciente antes de proceder a la recolección de saliva debía permanecer una hora sin comer y doce horas sin ingerir alcohol. Los alimentos ácidos o con alto contenido en azúcares pueden comprometer el funcionamiento del análisis al descender el pH de la muestra, lo que influye sobre el crecimiento bacteriano. Para reducir al mínimo estos factores, es preciso realizar un buen aclarado de la boca con el agua, diez minutos antes de la recogida de la muestra. Todos los pacientes han sido examinados entre las 9h y 12 a.m.
- La saliva ha sido recolectada usando el test de drenaje (Navazaesh y cols 2008). Para la recogida de la saliva, los pacientes tenían que realizar la *posición* denominada *de cochero* (con la cabeza inclinada hacia abajo y hacia delante), permitiendo que la saliva se acumule en el suelo de la boca, para luego ser recogida en un tubo calibrado. Se desecharon aquellas muestras visiblemente contaminadas con sangre.
- Después de la colección fue importante conservar en frío las muestras, para evitar el crecimiento bacteriano de las mismas. Refrigeramos las muestras dentro de treinta minutos siguientes a su recogida, y posteriormente se congela a temperaturas de 20° C o inferiores dentro de las 4 horas posteriores a su la colección.

3.1.4.1. Variables determinadas de estrés oxidativo en saliva

La saliva la utilizaremos para medir el estrés oxidativo mediante dos variables:

A. **Peroxidación lipídica: Malondialdehído (MDA).** Se basa en la reacción del malondialdehído con el ácido 2-tiobarbitúrico (TBA) para formar cromógenos y fluorescentes de MDA-TBA muy estables y que se pueden cuantificar por espectrofotometría de absorción visible o por fluorimetría. Es un producto final obtenido de la hidrólisis ácida de los lipoperóxidos y está considerado como un buen marcador del daño oxidativo en las membranas biológicas.

B. **Actividad antioxidante total (TAA).**

3.1.4.2. Descongelación de las muestras

- Una vez descongeladas a temperatura ambiente, centrifugamos a 10.000 r.p.m durante 10 minutos.
- Utilizamos el sobrenadante para realizar las mediciones.
- Dejamos 1 h a 4° C antes de realizar las determinaciones.

3.1.4.3. Reactivos utilizados

- Para medir el MDA utilizaremos el Ácido Tiobarbitúrico según la técnica descrita por **Esterbauer H y Cols; 1990**.
- Para medir el TAA utilizamos el test de FRAP que mide la capacidad de reducir el F^{e3+} a F^{e2+} se procedió según **Benzie IF y Cols; 1999**.

3.1.4.4. Procedimiento técnico

1. **Ácido tiobarbitúrico:**

- Utilizamos: Ácido 2-Tiobarbitúrico $\geq 98\%$. (Sigma Aldrich Madrid SL).
- El primer paso es mezclar parte de la muestra de saliva (sobrenadante) -dejando 10 μ l o 20 μ l si hacemos duplicado para la medición del test de FRAP- con Ácido Tricloracético al 10-15% (más

usado al 10%), para precipitar las proteínas. En una proporción de 1 volumen de muestra por dos volúmenes de Ácido Tricloracético. A continuación centrifugamos a 5.400 r.p.m para que precipiten las proteínas.

- Eliminamos las proteínas y el sobrenadante lo mezclamos (1-1 volúmenes) con Ácido Tiobarbitúrico al 0.67% (peso/volumen) y lo dejamos 10 minutos en un baño de agua.
- Posteriormente metemos la muestra en la placa con los pocillos (que tienen un volumen máximo de 250 μ l) y leemos la absorbancia a 535 nm. Con el espectrofotómetro Multi Skan (MCC/340P).

2. Test de FRAP:

- Sigma Aldrich: 2,4,6-tripyridyl-1,3,5 triazine (TPTZ) \geq 98%.
- En el test de FRAP debemos preparar una mezcla de 300 mM de acetato de sodio buffer a un pH de 3,6 + TPTZ 10 mM y $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ a 20 mM en una proporción de 10:1:1. Esta mezcla (10:1:1) la debemos hacer en el momento de la medición ya que es inestable y la cantidad dependerá del número de muestras (300 μ l de mezcla por cada muestra). Finalmente mezclamos 10 μ l de la muestra inicial de saliva (sobrenadante) con 300 μ l del preparado anterior. Posteriormente depositamos la muestra en los pocillos para el espectrofotómetro Multi Skan (MCC/340P). Leemos la absorbancia a 593 nm.

Todos los procedimientos fueron llevamos a cabo por duplicado. Placa de 96 pocillos para medir la absorbancia.

FIGURA 2.2:Placa de 96 pocillos para medir la absorbancia con el espectrofotómetro Multi Skan. (MCC/340P).



3.1.5. Análisis estadístico

EL paciente fue considerado como la unidad de análisis. Para todo ello se trabajó con un nivel de significación del 5%, una potencia estadística del 90%, empleándose el paquete estadístico SPSS para Windows, versión 19.

El análisis estadístico de la presente tesis doctoral consta de los siguientes apartados:

- 1. Análisis descriptivo:** Para el análisis descriptivo de la muestra se emplearon medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas, concretamente la media y su desviación típica así como los valores mayores y menores de la distribución.

Para las variables cualitativas analizadas se emplearon las frecuencias absolutas y relativas (porcentajes). Esto se realizó tanto globalmente como para los diferentes grupos estudiados.

- 2. Estadística Inferencial.**

- A. Análisis Bivariante:** Para el estudio de las asociación entre las diversas variables estudiadas y sus covariables influyentes se empleó análisis factorial (análisis de la varianza de una vía), T-test de Student para comparar medias de muestras independientes, matriz de coeficientes de correlación de Pearson o chi-cuadrado experimental (en su defecto test exacto de Fisher) dependiendo del tipo de variables. En cada test se comprobó que se cumplieran las condiciones de validez del mismo, empleándose test no paramétricos (para las variables cuantitativas)

- B. Análisis multivariante:** En el grupo de pacientes con liquen se construyó también un modelo de análisis multivariante para comprobar las variables explicativas de la aparición de enfermedad incluyéndose como co-variables el tiempo de evolución, y extensión y localización del LPO, entre otros.

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

El estudio fue realizado en 260 pacientes de los cuales 130 pacientes presentan LPO y 130 controles. En el grupo de liquen plano la edad media fue de $58,3 \pm 13,41$ con un rango de edad de 22-81 años, de los cuales 34 (26%) fueron hombres y 96(73,8%) mujeres. El 86,3% no eran consumidores de tabaco y tampoco ingerían con regularidad bebidas alcohólicas.

El grupo control estaba formado por 130 pacientes (35 hombres y 95 mujeres) con edad media de $56,4 \pm 13$, años.

TABLA 4.1: Homogeneidad de los grupos características demográficas, hábitos tóxicos (Student t-test y Pearson χ^2).

Características	OLP* grupo (n=130)	Control grupo (n=130)	p-valor
Edad: media \pm SD**	58,3 \pm 13,41	56,4 \pm 13,4	0,208
Sexo: n (%)			0,887
Hombre	34 (26)	35 (26)	
Mujer	96 (73,8)	95 (73,1)	
Tabaco: n (%)			0,298
Si	18 (13,8)	21 (16,5)	
No	112 (86,3)	109 (80)	
Alcohol n (%)			0,106
Si	39 (19,50)	27 (13,50)	
No	161 (80,50)	173 (83,50)	
Enfermedad autoinmune			0,67
Si			
No	10(7,6%)	6 (4,6%)	
	120(92,4%)	124(95,3%)	

* OLP =Liquen plano oral. ** SD = desviación estándar.

4.1.1. Localización del LPO

En este apartado hemos querido reflejar en el conjunto de la muestra la localización del LPO y cabe señalar que la mucosa yugal es la localización más afectada 120(92,3%) seguida por la lengua (50,03%) y la encía (45,3%).

TABLA 4.2: Estudio de la localización y número de las lesiones del LPO.

Localización LPO	Número de pacientes (%)
MUCOSA YUGAL	120 (92,3)
ENCIA	59 (45,3)
LENGUA	65(50,0)
MUCOSA ALVEOLAR	12 (9,23)
PALADAR DURO	6(4,61)
MUCOSA FAUCIAL	6 (4,61)
MUCOSA LABIAL	11 (8,46)
SUELO DE BOCA	6(4,61%)
NÚMERO DE LOCALIZACIÓN LPO	
• 1 LOCALIZACIÓN	2(1,5%)
• 2-4 LOCALIZACIONES	95 (74,06%)
• 5 O +LOCALIZACIONES	33 (25,3%)

A continuación se intenta establecer la bilateralidad de las lesiones y nos encontramos que fueron bilaterales en el 97,8% de los casos .Al clasificar las localizaciones por número de localización nos encontramos que en un 74,06% de los pacientes presentaban de 2 a 4 áreas intraorales afectadas.

4.1.2. Formas clínicas de presentación liquen plano oral

Estudiamos el tipo clínico de presentación del liquen plano oral en este apartado y en la tabla 4.3 se recogen las formas clínicas observadas en nuestro estudio. La forma clínica reticular fue la más frecuente de presentación seguida de la eritematosa

TABLA 4.3: Formas clínicas y sintomatología de los 130 pacientes con LPO.

FORMAS CLÍNICAS DE PRESENTACIÓN Y SÍNTOMAS DEL LIQUEN PLANO ORAL	Número de pacientes (%)
Formas clínicas	
• Eritematoso	49(37,69)
• Atrófica	1 (0,76)
• Reticular	80(61,5)
Síntomas	
• No síntomas (0)	42 (33,3)
• Leves (1-4)	62 (47,69)
• Moderados (5-8)	25 (19,23)
• Severos (+8)	1 (0,7)

Con el fin de conocer la sintomatología referida por los 130 pacientes con liquen plano oral, nuestros resultados muestran que, en el 33,3% de los pacientes las lesiones eran asintomáticas, siendo las molestias leves en el 47,69%, moderadas en 19,23%

4.1.3. Antecedentes médicos

En este apartado se llevo a cabo un registro de los antecedentes médicos personales a cada uno de los pacientes incluidos en el estudio a través de la historia clínica.

Entre las enfermedades más prevalentes que presentan los pacientes nos encontramos con las enfermedades del aparato locomotor 29 (22,3%), seguido de la ansiedad depresión 28 (21,5%). La hipertensión arterial estaba presente en el 19,2% de los casos. Respecto al grupo control las enfermedades encontradas fueron similares ver tabla.

Al estudiar la bioquímica sanguínea, realizada en 130 pacientes, nos encontramos 2 pacientes son VHC positivo.

TABLA 4.4: Prevalencia de enfermedades sistémicas total 260 pacientes(130 con LPO y 130 grupo control).

Enfermedades LPO N° de pacientes (%)	Enfermedades control. N° de pacientes (%)
Hipertensión arterial 25 (19,2%)	Hipertensión arterial 24 (18,46%)
Diabetes tipo II 15 (11,5%)	Diabetes tipo II 11 (8,46%)
Ansiedad/depresión 28 (21,5%)	Ansiedad/depresión 15 (11,5%)
Hipercolesterolemia 15 (11,5%)	Hipercolesterolemia 9 (6,92%)
Hipotiroidismo 2 (1,5%)	Hipotiroidismo 1 (0,76) %
Enfermedades aparato locomotor 29 (22,3%)	Enfermedades aparato locomotor 29 (22,3%)
Enfermedades del aparato respiratorio 6 (4,6%)	Enfermedades del aparato respiratorio 8 (6,15%)
Enfermedades del aparato digestivo 15 (11,5%)	Enfermedades del aparato digestivo 12 (9,23%)
Alergias 6 (4,66%)	Alergias 3 (2,30%)
Enfermedades del sistema nervioso 11 (8,46%)	Enfermedades del sistema nervioso 9 (6,92%)
Enfermedades del aparato circulatorio 15 (11,5%)	Enfermedades del aparato circulatorio 15 (11,5%)
Enfermedades dermatológicas 4 (3,07)	Enfermedades dermatológicas 3 (2,30%)
Enfermedades genitourinarias 3 (2,30%)	Enfermedades genitourinarias 4 (3,07%)

4.1.4. Análisis histopatológico de la mucosa oral

Todos los pacientes incluidos en este trabajo se les realizó el estudio histopatológico de las lesiones. La membrana basal es la zona más significativa del liquen plano estando íntimamente unida a la patogénesis y expresión de la enfermedad. Los hallazgos histopatológicos de los pacientes con liquen plano oral, nos encontramos que la degeneración hidrópica de la membrana basal y el infiltrado inflamatorio en banda aparecen casi en el 100% de los casos, siendo las características más predominantes en el liquen plano oral.

Los cuerpos de Civatte o cuerpos hialinos representan queratinocitos basales que ha sufrido una necrosis prematura y representan en nuestro estudio 45 (32,2%)

TABLA 4.5: Podemos observar las características histopatológicas en LPO.

Características histopatológicas	Número de pacientes (%)
DEGENERACION HIDROPICA BASAL	125 (96,1)
INFILTRADO INFLAMATORIO BANDA	130 (100)
ACANTOSIS	70 (50,1)
EROSION	31 (10,1)
GRANULOSIS	33 (31)
ATROFIA	12 (10,9)
PAPILOMATOSIS	8 (3,5)
HIPERQUERATOSIS	120 (92,3)
ORTOQUERATOSIS	49 (17,1)
PARAQUERATOSIS	80 (65,3)
CUERPOS DE CIVATTE	45 (32,2)

4.2. ESTUDIO DE LAS FORMAS CLÍNICAS, GÉNERO Y EDAD EN LPO

En la tabla 4.6 se detalla las formas clínicas de presentación. Las formas clínicas reticulares fueron las más frecuentes 80 (61,5%). Para comprender la relación de estas dos variables aplicamos el test de X^2 de Pearson y al estudiar la asociación (entre el género en función de la forma clínica de presentación), no encontramos diferencias entre hombres y mujeres (p-valor=0,319).

Se intento estudiar el número de localizaciones y sexo de los pacientes con LPO no encontramos asociación estadísticamente significativa entre estas dos variables analizadas (tabla 4.6)

En cuanto a los diferentes tipos clínicos de presentación del liquen plano oral en la tabla 4.6 recoge las diversas formas clínicas de presentación del LPO y la edad

media de presentación de la enfermedad de nuestro estudio, encontrando diferencias estadísticamente significativa ($p=0,028$).

TABLA 4.6: Presentación clínica (eritematosa, atrófico, reticular) de las lesiones orales del LPO y sexo.

	TIPO CLÍNICO LPO			p-valor
SEXO	Eritematoso	Atrófico	Reticular	
Hombres 34 (26%)	17 (49,1%)	0 (0,0%)	17 (49,1%)	0,319
Mujer 96 (73,8%)	32 (36,2%)	1 (2,9%)	63 (60,9%)	
Total 130	49 (37,69%)	1 (0,76%)	80 (61,5%)	
	NUMERO DE LOCALIZACIONES DEL LPO			p-valor
SEXO	1	2-4	≥5	
Hombres 34 (26%)	1 (5,8%)	27 (77,3%)	6 (16,9%)	0,147
Mujer 96 (73,8%)	1 (2,9%)	68 (71,6%)	27 (25,5%)	
Total 130	2 (1,5%)	95 (74,06%)	33 (25,3%)	
	FORMAS CLÍNICAS DEL LPO			p-valor
	Eritematoso Media ± DT	Atrófico Media ± DT	Reticular Media ± DT	
EDAD	56,83 ± 15,61	61,24 ± 10,11	52,33 ± 11,12	0,028
Total 130	49(37,69)	1 (0,76)	80(61,5)	

4.3. SINTOMATOLOGÍA Y FORMAS CLÍNICAS DE PRESENTACIÓN DEL LPO

Con el fin de comprender la relación entre la sintomatología y las formas clínicas de presentación del liquen plano oral, nos encontramos que las formas reticulares presentaban el mayor porcentaje de pacientes asintomáticos 31 (63,2%).

Nuestros datos reflejan que la forma clínica eritematosa la sintomatología moderada fue lo más frecuente en 24 (48,96%) de los pacientes.

Analizando estas variables nos encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la forma clínica de presentación y la sintomatología referida por el paciente.

TABLA 4.7: Estudio de la asociación sintomatología LPO y forma clínica de presentación.

FORMAS CLÍNICAS	SÍNTOMATOLOGIA LPO				p-valor
	Asintomático	Leves	Moderados	Severos	
Reticular 80(61,5%)	31 (63,2%)	48 (60.0%)	1 (1,25%)	0 (0%)	<0,001
Atrófica 1(0,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	
Eritematoso 49(37,69)	11 (22,4%)	14 (28,5%)	24 (48,96%)	0 (0)	
Total 130	42 (33,3)	62 (47,69)	25 (19,23)	1 (0,7)	

Cabe señalar que nuestros resultados ponen de manifiesto diferencias estadísticamente significativas entre la extensión de las lesiones del liquen plano oral y la forma clínica de presentación con un p-valor<0,001.

TABLA 4.8: Estudio de la asociación extensión de las lesiones y formas clínicas.

FORMAS CLÍNICAS	NUMERO DE LOCALIZACIONES LPO			p-valor
	1	2-4	≥5	
Eritematoso 49(37,69%)	1 (4,9%)	19 (75,9%)	29 (19,2%)	<0,001
Atrófica 1 (0,76%)	0 (0%)	1 (57,1%)	0 (0%)	
Reticular 80 (61,5%)	1 (1,25%)	76 (71,3%)	4 (28,1%)	
Total 130	2 (1,5%)	95 (74,06%)	33 (25,3%)	

4.4. ANALISIS ENTRE EL NÚMERO DE FÁRMACOS CONSUMIDOS Y FORMAS CLÍNICAS

Nuestros resultados ponen de manifiesto que los pacientes con la forma presentación atrófica son los que más fármacos consumen con una media de $2,00 \pm 2,11$. Encontramos diferencia estadísticamente significativa respecto a la forma clínica de presentación y consumo de fármacos obteniendo un p -valor=0,049.

4.5. PRESENCIA DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES

En OLP la presencia de enfermedades autoinmunes fue 0,07% (10/130) y en grupo control fue de 0,04% (6/130). En nuestro estudio aunque en los pacientes con OLP encontramos asociadas más enfermedades autoinmunes no presentan diferencias estadísticamente significativas respecto al control ($p=0,67$).

Las enfermedades autoinmunes encontradas en el estudio fueron las siguientes, en el grupo control 2 (1,5%) pacientes presentan psoriasis, 1(0,8%) artritis reumatoide, 1(0,8%) paciente con vitiligo 1(0,8%) con síndrome Sjögren y 1(0,8%) enfermedad celiaca. En el grupo de OLP encontramos que 2 (1,5%) pacientes presentan psoriasis, 2 (1,5%) artritis reumatoide 1 (0,8%) diabetes mellitus tipo 1, 1(0,8%) Tiroiditis de Hashimoto, 2 (1,5%) síndrome Sjögren, 1(0,8%) con colitis ulcerosa y un paciente con (0,8%) Lupus eritematoso sistémico.

TABLA 4.9: Enfermedades autoinmunes grupo OLP y Control.

Enfermedades autoinmunes OLP	Enfermedades autoinmunes control
2 (1,5%) psoriasis	2 (1,5%) psoriasis
2 (1,5%) artritis reumatoide	1 (0,8%) artritis reumatoide
1 (0,8%) diabetes mellitus tipo 1	1 (0,8%) paciente con vitiligo
1 (0,8%) Tiroiditis de Hashimoto,	1 (0,8%) síndrome Sjögren
2 (1,5%) Síndrome Sjögren	1 (0,8%) enfermedad celiaca
1(0,8%) Colitis ulcerosa	
1 (0,8%) Lupus eritematoso sistémico	

Los pacientes con OLP tienen enfermedad autoinmune OR 1,033; 95% intervalo de confianza de 0,97-1,10. La estimación del riesgo total de la muestra de enfermedad autoinmune es 1,910 95% intervalo de confianza (CI) 0,685-5,33.

En LPO la presencia de enfermedades autoinmunes fue 0,07% (10/130) y en grupo control fue de 0,04% (6/130). En nuestro estudio aunque en los pacientes con LPO encontramos asociadas más enfermedades autoinmunes no presentan diferencias estadísticamente significativas respecto al control ($p=0,67$).

Además encontramos asociación del liquen plano oral y presencia de enfermedad autoinmune con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,04$) Según la forma de presentación clínica del liquen plano observamos que el liquen plano oral retículo-papular OR 4,088 CI (0,93-17,8).

En el modelo de regresión logística presencia/ausencia de enfermedad autoinmune encontramos diferencias significativas en relación edad OR 1,05 CI (1,00-1,12) y consumo de alcohol OR 0,09 CI 0,01-0,85.

TABLA 4.10: Modelo de regresión logística. Presencia de enfermedad autoinmune.

Variables	Odds ratio	95% Intervalo confianza	p-valor
Edad (< 50vs >50)	1,05	1,00-1,12	0,048
Sexo (hombres vs Mujeres)	5,91	0,51-6,9	0,150
Tabaco (si/no)	1,24	0,39-3,99	0,710
Alcohol (si/no)	0,09	0,01-0,85	0,036
Liquen plano oral(si/no)	0,40	0,83-2,01	0,272

4.6. CALIDAD DE VIDA ORAL MEDIO OHIP 49

La calidad de vida oral en los dos grupos de estudio encontramos peores puntuaciones para OLP y encontramos diferencias significativas para Malestar psicológico.

TABLA 4.11: Comparación de la calidad de vida oral en los pacientes con liquen plano oral y grupo control (Test de Mann–Whitney U). (media ± desviación estándar); OHIP = oral health impact profile.

OHIP-49 Dimensiones	Liquen plano (n=40)	Control (n=30)	p-valor
Limitación de función	6,74 ± 5,11	5,48 ± 6,02	NS
Dolor Físico	5,68 ± 5,15	4,58 ± 5,64	NS
Malestar psicológico	6,22 ± 3,74	2,22 ± 3,15	<0,001
Disabilidad Física	10,62 ± 2,09	9,19 ± 4,13	NS
Disabilidad Psicológica	5,18 ± 3,96	5,10 ± 2,71	NS
Disabilidad Social	1,75 ± 1,04	1,58 ± 2,05	NS
Handicap	2,12 ± 2,01	1,99 ± 1,09	NS
OHIP-49 (todos)	38,31 ± 23,98	30,14 ± 20,32	NS

4.7. ESTRÉS OXIDATIVO SALIVA

4.7.1. Sialometría basal de reposo

Se realizó la medición del estrés oxidativo en saliva total de reposo en el grupo de pacientes formado por 70 pacientes (40 con liquen plano oral y 30 pacientes controles) de la Unidad de Medicina Bucal de la Universidad de Murcia

La edad media del grupo con OLP fue de $60 \pm 12,6$ años y control de $57,1 \pm 10,8$ sin diferencias estadísticamente significativas entre la edad de los dos grupos. Respecto al género no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de estudio y control (X^2 0,025, $p=0,803$).

Respecto a tasa de flujo de saliva no estimulada global medida mediante la técnica de drenaje no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con LPO ($0,45 \pm 0,23$ ml/min) y controles ($0,56 \pm 0,24$ ml/min).

TABLA 4.12: Sialometría basal en pacientes con liquen plano oral y pacientes control.

	Sialometría basal (test de drenaje)
Liquen plano oral	0,45±0,23ml/m
Control	0,56±0,24ml/m

4.7.2. Resultados Estrés oxidativo

Utilizamos para medir el estrés oxidativo mediante dos variables: **Peroxidación lipídica:** Malondialdehído (**MDA**). Se basa en la reacción del malondialdehído con el ácido 2-tiobarbitúrico (TBA) para formar cromógenos y fluorescentes de MDA-TBA muy estables y que se pueden cuantificar y **Actividad antioxidante total (TAA)**.

La media del TAA en el grupo de Liquen plano oral fue (567,23±89,72µM) con diferencias estadísticamente significativas respect al control (591,43±103,95µM) (P<0,02).

Respecto **Peroxidación lipídica:** Malondialdehído (**MDA**). La media fue más alta en el grupo LPO (2,49±0,30nmol/ml) que el grupo control (1,5±0,1nmol/ml) (P<0,001).

TABLA 4.13: Peroxidación lipídica: *Malondialdehído* (MDA) y Actividad antioxidante total (TAA) en pacientes con LPO y control.

	LPO Media ± DT	Control Media ± DT	P valor
Actividad antioxidante total	567,23±89,72µM	591,43±103,95µM	P<0,02
Peroxidación lipídica: Malondialdehído (MDA).	2,49±0,30nmol/ml	1,5±0,1nmol/ml	P<0,001)

5. DISCUSIÓN

5.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

Incluimos en nuestro estudio un total de 260 pacientes, 130 pacientes formando parte del grupo con LPO y 130 pertenecientes a un grupo control. Aunque son numerosos los estudios realizados en series de pacientes con LPO con un elevado tamaño muestral, no encontramos estudios clínicos relacionados con la presencia simultánea de LPO y enfermedades autoinmunes que estudien como se relacionan estas patologías.

La media de edad del grupo LPO fue de 58 años con una desviación típica de 13,4 siendo la edad mínima 18 años y 76 la máxima. La distribución por sexo fue de un 26% (n= 34) varones y un 73,8% (n=96) mujeres. La mayoría de los artículos publicados refieren una media de edad en los pacientes con LPO entre los 50 y 55 años siendo más frecuente en mujeres que en hombres (Ingafou y cols, 2006; Scully C y Carrozzo M, 2008). Los datos obtenidos en nuestro estudio para la edad y sexo coinciden con los publicados al respecto en las diversas series de pacientes evaluados (Eisen D, 2002; Ingafou y cols, 2006; Scully C y Carrozzo M, 2008; Pentenero y Cols 2008, Bermejo y cols 2009).

La media de edad del grupo control fue de 56,4 años con una desviación típica de 13,4 siendo la edad mínima 34 años y 73 la máxima y la distribución por sexo fue de un 26% (n= 35) hombres y un 73,1% (n=95) mujeres. La necesidad de muestras homogéneas para llevar a cabo nuestra investigación refleja la similitud de datos entre el grupo LPO y el grupo control.

La localización más frecuente de las lesiones de liquen plano oral es la mucosa yugal, con una prevalencia del 80 al 95%. Le sigue en frecuencia la lengua o la encía según la literatura consultada. El resto de localizaciones, como paladar, suelo de boca, son poco habituales (Bagán, 1993; Blanco Carrión 2000; Eisen 2002; Ingafou 2006). Los resultados de este trabajo muestran que la localización oral más frecuentemente afectada fue, en primer lugar la mucosa yugal, 120 (92,3%), seguida de lengua 65(50,0%) y encía 59 (45,3%).

Cuando el liquen plano se manifiesta en la encía debemos tener en cuenta una serie de consideraciones, las lesiones atróficas y erosivas en la mucosa gingival, presentan un patrón clínico conocido como "gingivitis descamativa crónica"(GDC) (Robinson y Wray 2003) que no es patognomónica del LPO. La GDC es un proceso

inespecífico que puede aparecer en otras enfermedades mucocutáneas, algunas muy importantes como el penfigoide cicatricial mucoso y el pénfigo vulgar, la enfermedad lineal por Ig A (Bermejo y López 2004; Eisen y cols 2005, Corrocher y Cols 2006).

La afectación gingival en pacientes OLP varían mucho de un estudio a otro, oscilando entre el 30% y el 50%(Ramon-Fluixa 1999; Guiglia y cols 2007; Camacho y cols en 2008; Mateos Moreno 2011).

En un estudio realizado por Camacho y cols en 2008 sobre 223 pacientes con LPO de los que 82 presentaban afectación gingival, las lesiones más frecuentes en la encía eran de predominio blanco (42.7%) seguidas de formas mixtas (31.7%) y formas de predominio rojo (25.6%).

Mignona y cols en 2005 observó una serie de 723 pacientes con LPO, la identificación de 336 casos de afectación gingival (48%) de los cuales 7,4% mostraron síntomas graves.

Respecto a los índices periodontales, en pacientes con liquen plano de localización gingival Ramon-Fluixa y cols en un grupo de 90 pacientes con LPO observaron que no existían diferencias significativas respecto a un grupo control en los índices periodontales (índice Sillness and Løe placa y el índice de profundidad de bolsa de Ramfjord).

Lo Russo y cols en 2010 publicaron los resultados de un estudio transversal realizado en 12 pacientes con GDC, 8 de ellos con LPO y 3 con Penfigoide cicatrizal. Sus resultados indicaron que en las localizaciones con lesiones de GDC, la profundidad de sondaje y los niveles de inserción clínica, así como los índices de placa y gingival de toda la boca no eran diferentes de forma significativa de aquellas localizaciones sin GDC. Desde nuestro punto de vista, los límites de esta investigación serían que no incluye un grupo control, el reducido tamaño de muestra, que no tienen datos del tiempo de evolución de las lesiones de GDC.

Salgado y cols en un estudio realizado en Brasil encuentran que el control de placa bacteriana mejora la sintomatología en los pacientes con liquen plano gingival (Salgado y cols 2013). Estos datos están en consonancia con los trabajos publicados previamente por (López y Camacho en 2011 López y Camacho y 2012; Lo Russo y cols, 2013).

El LPO es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida, caracterizada por un infiltrado inflamatorio en banda en el tejido conectivo subepitelial compuesto principalmente por linfocitos T y macrófagos. En su aparición y evolución influyen factores genéticos, psicosomáticos, materiales dentales, fármacos y factores irritantes locales (Sugermany cols 2002).

Enfermedades actuales predominantes en el paciente con liquen plano oral encontradas en este estudio fueron las enfermedades del aparato locomotor 29 (22,3%), ansiedad /depresión 28 (21,50%), hipertensión arterial 25 (19,2%) Diabetes tipo II 15 (11,5%). El hecho de que la mayoría de nuestros pacientes fuesen mujeres de mediana edad sería responsable de la aparición las distintas enfermedades.

En 1966 Grinspan y cols, describieron el “Síndrome de Grinspan” que consistía en la triada formada por liquen plano, diabetes e hipertensión. Sin embargo, esta asociación no se ha podido demostrar, de modo que series descriptivas importantes de la epidemiología del LPO no encuentran datos similares. En nuestra investigación, las cifras de hipertensión arterial y diabetes no son muy diferentes de las que ocurren en la población general, de igual modo que no lo son respecto al grupo control.

El porcentaje de pacientes con hipertensión era mayor que el de diabéticos, los cuales representaban un porcentaje muy bajo al igual que los pacientes positivos al VHC. Estos resultados coinciden con los principales estudios epidemiológicos como son los de Eisen 2002, quienes encuentran un porcentaje de pacientes con hipertensión arterial mayor que de pacientes con diabetes pero similares a los que presenta la población general. Chainani-Wu y cols en su muestra sobre 229 pacientes registran un 19% con afectación cardiovascular y un 4,4% (10 pacientes) con diabetes. Eisen encontró que de 723 casos con LPO, el 21% eran hipertensos y el 5% eran diabéticos (Chainani-Wu y cols, 2004; Chainani-Wuy cols 2012).

En los últimos años han sido numerosas las publicaciones sobre la asociación entre enfermedades hepáticas crónicas, especialmente la hepatitis C en particular en países como Japón y el Sur de Europa. La prevalencia de hepatitis C en pacientes con liquen plano publicados en la literatura oscila entre un 0% al 62% .En un estudio de revisión realizado por Lodi y cols indican que existe una gran variabilidad de los estudios realizados por lo que no se pueden realizar firmes conclusiones (Carrozzo y cols 1996; Ingafou M y cols, 1998). A pesar de esto, todavía no está clara la relación patogenética entre realizan una revisión el LPO y la infección por el HCV, asociada o

no a enfermedades hepáticas crónicas. Realmente, es difícil establecer si existe una verdadera relación entre ambas enfermedades debido a la elevada prevalencia de infección por HCV en los países mediterráneos. De los 130 pacientes que analizamos sólo se detectó el VHC en 2 pacientes. Aunque la asociación del liquen plano y la enfermedad hepática es todavía controvertida, consideramos en nuestra región importante realizar un estudio del perfil hepático en nuestros pacientes.

Se ha planteado la hipótesis de que la asociación entre liquen plano y riesgo CV es debida a la inflamación crónica sistémica (Dreiherr y cols 2009; Arias Santiago y cols 2011). La inflamación parece ser un fenómeno asociado con frecuencia a la aterosclerosis y la medición de marcadores inflamación podrían tener el papel importante para averiguar y mejorar la estratificación del riesgo (Kris-Etherton y cols 2002; Tanaka H, Safar 2005). Las dislipemias constituyen sin factores de riesgo para la aterosclerosis. En la actualidad existen pocos estudios que averiguen la asociación entre la OLP y la dislipidemia.

La presencia de dislipemia y otros factores de riesgo como son la hipertensión arterial, diabetes mellitus, síndrome metabólico, tabaquismo o enfermedad renal es muy frecuente e incrementa marcadamente los eventos cardiovasculares. Así los trabajos realizados por distintos grupos de investigación en la Universidad de Granada por Arias Santiago y cols y por la Universidad de Murcia de López-Jornet y cols encuentran mayor prevalencia de dislipemia en pacientes con LP que en los controles por lo que sugieren que los pacientes con liquen plano sean sometidos a estudio, con el objetivo de detectar en los niveles plasmáticos de estos lípidos para iniciar un tratamiento precoz al objeto de evitar futuros problemas cardiovasculares.

La relación entre el estrés o la ansiedad en el desarrollo del liquen plano es objeto de controversia. Los estudios que han aplicado cuestionarios psicológicos encuentran niveles elevados de ansiedad en estos pacientes. Rojo Moreno y cols, relacionaron las formas erosivas más sintomáticas de LPO con el estrés y la ansiedad (Rojo Moreno y cols, 1998). Los pacientes con liquen plano oral parece ser que presentan mayor grado de ansiedad y depresión. La ansiedad o el factor emocional sería capaz de cronificar la patología, o condicionar la aparición de formas clínicas de predominio rojo, más dolorosas y de más complicado manejo en la clínica (Cerero y cols, 2004; Chaudhary 2004). Por lo tanto, además de ser un posible factor de riesgo y

el factor psicosomático agravaría la lesión (García-Pola y Huerta, 2000). Los pacientes deberían ser informados a cerca de las características de la enfermedad.

En este tipo de estudios pensamos que es muy importante utilizar las medidas de la calidad de vida oral. En la actualidad, no existe cuestionario validado un validado para liquen plano oral, pero si hay cuestionarios estandarizados para las enfermedades orales; nosotros hemos utilizado en este trabajo el índice OHIP-49 ya que previamente se ha utilizado para evaluar la calidad de vida de la patología de la mucosa oral (Llewellyn , Warnakulasuriya 2003; López 2006). En el presente estudio la utilización del OHIP-49, versión validada en español; encontramos puntuaciones con diferencias significativas en el dominio de Discomfort psicológico entre los pacientes con LPO y control. En los otros dominios encontramos peores puntuaciones para el grupo de liquen plano pero sin diferencias estadísticamente significativas.

Distintos fármacos han sido implicados en la etiopatogenia del liquen plano originando lesiones que son idénticas al liquen idiopático, pero que desaparecen al retirar el fármaco, y que se han denominado reacciones liquenoides (Thornhill y cols 2003; Issa y cols 2005; Pibooniyom y cols 2005; Ismail y cols 2007; Cortés-Ramírez y cols 2009; Cobos-Fuente y cols 2009). Nosotros en nuestro estudio excluimos a los pacientes con ingesta de fármacos que pudieran desencadenar reacciones liquenoides. Entre ellos se encuentran ciertos fármacos (Scully y Bagán 2004). Ver tabla.

TABLA 5.1: Fármacos desencadenantes de reacciones liquenoides

Fármacos desencadenantes de reacciones liquenoides			
Captopril	Metildopa	Tetraciclinas	Carbamacepina
Enalapril	Espironolactona	Demeclociclina	D-penicilamina
Furosemida	Labetalol	Estreptomina	Cinaricina
AINES	Sales de oro	Alopurinol	Levamisol

5.1.1. Características de la muestra en función del tipo clínico de LPO

Un aspecto que caracteriza a las lesiones de LPO es la posibilidad que tienen de transformación, de modo que una forma clínica de predominio blanco en un momento dado puede evolucionar a una forma de predominio rojo y viceversa. Esta variabilidad en cuanto a la forma clínica de presentación de la enfermedad lleva a simplificar, de forma que se propone dos formas básicas: LPO de predominio blanco y LPO de predominio rojo (Bermejo y López, 2004)

En el grupo de estudio, el liquen, las formas clínicas observadas con mayor frecuencia fueron formas reticulares en el 80 (61,5%). La forma eritematosa 49(37,69%) y la atrófica se encontró solo en el 0,76% de los pacientes. coincidiendo con la literatura publicada donde a pesar de la variabilidad clínica de esta enfermedad las formas de predominio blanco serían más frecuentes que las de predominio rojo (Jin Lin y cols, 2005; Ingafou y cols, 2006; Bermejo y cols 2010; Lavanya y cols 2011).

Chainani-Wu y cols, en un grupo de 229 pacientes encontraron que la media de edad en los pacientes con formas eritemato-erosivas era de 57 años y con formas reticulo-papulares de 51,3 siendo la media de edad del grupo evaluado de 55 años (Chainani-Wu y cols , 2001). Nuestros resultados están de acuerdo con otros autores como Bagán y cols y Silverman y cols obtuvieron resultados muy similares (Silverman y cols, 1985; Bagán y cols, 1992; Bermejo 2009, Mateos Moreno 2011).

En el presente estudio, las formas clínicas reticulares fueron las más frecuentes (61,5%). No encontramos diferencias entre hombres como en mujeres respecto a la forma clínica de presentación. Los síntomas en el LPO pueden variar según el tipo clínico, en función de la extensión y severidad de las lesiones y pueden verse modificados por irritantes locales (Bagán y cols, 1992; Chainani-Wu cols, 2008; López-Jornet y Camacho, 2010).

De hecho, la posición aceptada en base a la mayoría de los estudios es que las lesiones de LPO de predominio blanco son asintomáticas, aunque a veces puedan ocasionar sensación de tirantez, aspereza o rugosidad en las zonas donde hay estrías, mientras que las formas de predominio rojo, pueden causar síntomas desde sensación de ardor hasta dolor intenso que pueden interferir con la función presentando los

pacientes dificultad al hablar, comer y deglutir (Lodi y cols, 2005; Cobos-Fuentes y cols 2009).

Chainani-Wuy cols, en su estudio sobre 229 pacientes, observaron que el 45% de las formas retículo-papulares no tenían síntomas, el 47% de las formas atróficas refirieron síntomas leves y el 44% formas erosivas, síntomas severos (Chainani-Wuy cols, 2001). Eisen , encontró que todos los pacientes de su estudio (n=723) padecían síntomas y que su intensidad estaba relacionada con la forma clínica de LPO, de modo que el 21% de las formas reticulares, el 64% de las eritematosas y el 100% de las erosivas, presentaron síntomas (Eisen , 2002). Además, en las formas atróficas o erosivas es casi imposible ver estas lesiones sin encontrar junto a ellas zonas de mucosa con retículas blanquecinas (estrías de Wickham).

No se apreciaron diferencias significativas en la forma de presentación del LPO en pacientes fumadores vs no fumadores. No obstante, de los 130 pacientes con LPO sólo 18 eran fumadores frente al resto que no lo hacía (47 pacientes no fumadores y 13 pacientes exfumadores), siendo esta una muestra muy pequeña para poder estudiar una relación causal.

El LPO se caracteriza histopatológicamente por la presencia de hiperqueratosis o atrofia, exocitosis, degeneración hidrópica de la capa basal, queratinocitos apoptóticos (cuerpos de Civatte) y un infiltrado inflamatorio crónico en la lámina propia con disposición "en banda" constituido principalmente por linfocitos T. Nosotros encontramos el infiltrado inflamatorio yuxtapapilar en banda aparecen casi en el 100% de los casos, y la degeneración hidrópica siendo las características morfológicas más frecuentes. Le sigue en orden de frecuencia la hiperqueratosis, paraqueratosis y la acantosis. La cuestión del potencial maligno del liquen plano, en particular el erosivo, aún no se ha resuelto (González Moles y cols 2008). Algunos investigadores indican que el epitelio atrófico de liquen plano puede ser más susceptible a la acción de los carcinógenos, lo que resulta en un mayor riesgo de transformación maligna (Silverman y cols 1985; Liu y cols 2010; Barnard y cols 1993; Gandolfo y cols 2004; Bascones y cols 2005; Bascones y cols 2007).

Se han estudiado las características moleculares del clásico liquen plano reticular, comparando la pérdida de heterogeneidad en supuesto gen supresor de tumores en estas lesiones con la de los diferentes grados de displasia epitelial oral, el carcinoma de células escamosas, la mucosa oral normal y lesiones reactivas. El perfil

molecular del liquen plano oral se parecen más a la de la mucosa oral normal o reactiva. Las lesiones liquenoides tienen algunas características de liquen plano, pero no completamente representativo, ni clínica ni histopatológicamente, de esa enfermedad (Chaiyarit y cols 2005; Ismail y cols 2007; Van der Meij y Cols 2007; Van der Waal 2009). Se encuentra que no hay transformación en el liquen plano oral, sin embargo varias de las lesiones liquenoides si se convirtieron en el carcinoma de células escamosas.

5.2. PRESENCIA DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES EN LOS PACIENTES CON LPO

Uno de los objetivos planteados fue evaluar la presencia de enfermedades autoinmunes en los pacientes con LPO. La prevalencia de Enfermedades autoinmunes en Población General es 4-5%,(Cooper y cols 2009; Zenewicz y cols 2010) mientras que en OLP es desconocida (McCartan y Healy 2008; Roopashree y cols 2010; Scully y cols 1993).

En este estudio encontramos la presencia de mayor numero de enfermedades autoinmunes 0.07 % (10 /130) en pacientes con OLP que en que el grupo control 0,04% (6 /130) sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,67$).

El liquen plano se ha asociado a una serie de trastornos, generalmente de origen autoinmune: miastenia gravis, síndrome de Sjogren, la colitis ulcerosa, la psoriasis, timoma, el lupus eritematoso, la enfermedad celíaca (Bermejo 1991; Hayashi y cols 2008;Lo Muzio y cols 2013; Siponen y cols 2010; Likar-Manookin y cols 2012;).

El papel de la autoinmunidad en la patogénesis de la enfermedad es apoyado por muchas características autoinmunes de LPO, incluyendo cronicidad de la enfermedad, aparición en el adulto, la predilección femenina, la asociación con otras enfermedades autoinmunes, las asociaciones de tipo de tejido ocasionales, la actividad supresora inmune deprimido en pacientes OLP, y la presencia de autocitotoxicidad clones de células T en las lesiones de liquen plano. (Roopashree y cols 2010).

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de naturaleza inmune que se caracteriza por la inflamación sinovial y la inflamación que, si no se trata, puede conducir a la destrucción progresiva del cartílago y el hueso, lo que

resulta en daño a las articulaciones y discapacidad que la existencia de condiciones inflamatorias sistémicas, como la AR, puede contribuir a la iniciación y progresión de la naturaleza inflamatoria del liquen plano (Tsuboiy, Katsuoka 2007). Pocos son los estudios realizados lo que es difícil llegar a la conclusión sobre el nivel de asociación entre las 2 condiciones.

La asociación entre el lupus eritematoso sistémico (LES) y LPO es relativamente desconocida. No encontramos ningún estudio controlado durante el período de búsqueda de comparación de la incidencia de LES en poblaciones OLP versus control.

Chang JY y cols en 2009 midieron los niveles séricos de ANA, SMA, AMA, GPCA, TGA y TMA en un grupo de 320 pacientes con LPO y 53 sanos de control y encuentran más alta la presencia de ANA , GPCA , TGA y TMA en pacientes OLP chinos que en los sujetos control sanos. Sería interesante seguir parámetros serológicos autoinmunes lo largo del tiempo para poder determinar si estos parámetros se correlacionan con la actividad de la enfermedad.

La enfermedad tiroidea autoinmune, es una tiroiditis inflamatoria que en algunos casos se caracteriza por la infiltración linfocítica de la glándula tiroidea, también conocida como la tiroiditis linfocítica crónica o tiroiditis de Hashimoto. Tiroiditis de Hashimoto es una de las causas más comunes de hipotiroidismo (Lo Muzio y cols 2013; Siponen y cols 2010). En Italia Lo Muzio y cols, analizan la prevalencia de la HTA (tiroiditis de Hashimoto) en pacientes con OLP sí encontró que esta era más alta que en la población en general. En concreto, en pacientes HT, los anticuerpos circulantes tiroides podrían contribuir a desencadenar una respuesta autoinmune específica de órgano también en la mucosa oral o de la piel, lo que lleva al desarrollo de lesiones.

Son escasos los trabajos sobre la coexistencia de LP y la psoriasis. Naldi y cols 1980 recogen 711 casos de LP, de los cuales 12 casos se asocian a psoriasis. En un estudio retrospectivo de 10 años por Poljacki y cols en 2002 identificaron cinco pacientes en un total de 1743 pacientes con psoriasis, por lo tanto, es posible que la coexistencia de las dos enfermedades.

El vitíligo es un trastorno despigmentante que se caracteriza por la presencia de manchas blancas circunscritas en la piel debido a la destrucción de los melanocitos en la epidermis. Se ha implicado que los procesos autoinmunes juegan un papel

importante en la patogénesis del vitiligo. (Porter y cols 1994). A la fecha, sólo hay unos pocos informes de casos.

Es poco frecuente asociación con el timoma y el liquen plano sido recientemente han sido publicados 21 casos (Qiao y cols 2011). La mayoría de los timomas asociados con liquen plano son del tipo A o AB. La coexistencia de dos trastornos que poseen un componente inmunológico importante en su patogénesis puede ofrecer algunas pistas sobre su relación.

La hipótesis de una asociación entre la enfermedad celíaca (EC) y la OLP ha sido refutada por Scully y cols que no diagnosticaron enfermedad celiaca en ninguno de los 103 pacientes investigados LPO, concluyendo que la asociación podría ser sólo accidental. Sin embargo, Jokinen y cols revelaron que de los 39 pacientes reclutados OLP, 22 presentaron anticuerpos CD positivos.

Likar-Manookin y cols 2012, en un estudio multicentrico retrospectivo para determinar la prevalencia de las Lesiones Orales autoinmunes en Pacientes con SS primario, encontraron 19 Lesiones Orales autoinmunes (OLAIE) de las cuales 11 corresponden al LP. Esta relación puede ser de utilidad en el desarrollo de un cuadro clínico de los pacientes síndrome de Sjögren primario y lesiones orales autoinmunes. Sin embargo también debemos considerar que la presencia de LP puede haber sido relacionado con una reacción liquenoide a algún medicamento administrado. Cuando se compararon los tipos de fármacos entre los pacientes con lesiones orales autoinmunes frente a los que no tienen OLAIE, no hubo diferencias entre estos dos grupos. En el presente estudio, los pacientes con lesiones liquenoides potencialmente asociados con las drogas, obturaciones de amalgama en contacto directo con la lesión o alérgenos tópicos fueron excluidos, con el fin de reducir sesgos en los resultados.

Estudios de asociación del genoma completo recientes han identificado un gran número de los principales loci, con muchas asociaciones compartidas entre varias enfermedades autoinmunes (Gregerse y Olsson 2009; Invernizzi y Gershwin 2009; Zenewicz y cols 2010). Las enfermedades autoinmunes tienen una base genética compleja. Múltiples genes contribuyen al riesgo de la enfermedad, cada uno con efectos generalmente independientes. Hay suficiente evidencia que indica que los genes comunes subyacen a múltiples enfermedades autoinmunes.

Loci genéticos con asociaciones confirmados con trastornos autoinmunes humanos incluyen moléculas de señalización intracelular y receptores (PTPN22, BANK1, TNFAIP3, BLK, PTPN2, TRAF1), los receptores intracelulares de reconocimiento de patrones (IFIH1, NOD2/CARD15), factores de transcripción (REL, STAT4, IRF5, NKX2-3), citoquinas y receptores de citoquinas (IL-2/IL21, IL-23R, IL-7RA, IL-7RA, IL-2RA, IL-12B), la membrana de moléculas coestimuladoras receptores y (CTLA4, ITGAM, CD40), la autofagia genes relacionados (ATG16L1, IRGM), enzimas (ARTS1, PADI4) y autoantígenos (INS, TSHR).

Este estudio se basa en una población geográficamente restringida, Murcia, cualquier generalización de nuestros resultados a otras poblaciones debe hacerse con precaución. Se necesitan otros estudios con muestras más grandes de diferentes partes del mundo para añadir más pruebas de esta asociación OLP y la enfermedad autoinmune.

El presente estudio sugiere que la evaluación de los pacientes OLP para enfermedades autoinmunes pueden justificarse como parte de su atención médica.

Nuestros resultados, obtenidos a partir de una muestra pequeña, no nos permiten confirmar ninguna asociación entre la enfermedad patógena autoinmune y OLP, pero representan una interesante observación.

5.3. ESTRÉS OXIDATIVO EN PACIENTES CON LÍQUEN PLANO ORAL

La etiopatogenia de la OLP es compleja y todavía desconocida en la que las interacciones con el medio ambiente, genética, y factores de estilo de vida son analizados (Scully y Carrozzo 2008; van der Waal 2009; Bermejo Fenoll y cols 2010; Roopashree y cols 2010;). En el presente estudio evaluamos el potencial oxidativo mediante el MDA y TAC en la saliva no estimulada en un grupo de pacientes con liquen plano bucal y el grupo control.

El estrés oxidativo es causado por un desequilibrio entre la producción de oxígeno reactivo y la capacidad del sistema biológico para reparar fácilmente el daño resultante (Battino y cols 2002; Briganti y Picardo 2003; Klaunig y cols 2010).

La recogida de saliva es un procedimiento no invasivo y de fácil recolección. En el presente estudio se realizó mediante sialometría cuantitativa del flujo salival total en reposo nos encontramos que los pacientes con liquen plano no presenta alteraciones

de la producción de saliva total, pues la cuantificación media de la saliva global de reposo era similar a la hallada en el grupo control, y que, por tanto, la enfermedad no parecía cursar con afectación de la función glandular en este grupo. El método de recogida de saliva de nuestra investigación fue el propuesto por Navazesh y cols 2008. La sialometría basal en OLP era menor en el grupo experimental de OLP (0.45 ± 0.23 ml/min) que en los controles (0.56 ± 0.24 ml/min). No encontramos diferencias estadísticamente significativa, sin embargo debemos seguir investigando y valorar con otros exámenes la función y de estructura de las glándulas salivales.

Malondialdehído (MDA) es un producto de la peroxidación lipídica y también un indicador sensible de daño de la membrana celular. MDA, es un marcador de la gravedad de los procesos de peroxidación de lípidos, refleja el grado de daño celular (Klaunig y cols 2010; Aly y Shahin 2010, Barikbin y cols 2011; Azizi y Farshchi 2012). La peroxidación de lípidos se puede cuantificar usando el método del ácido tiobarbitúrico - reactiva (TBARS), que evalúa el estrés oxidativo mediante el ensayo de malondialdehído (MDA), el producto final de la degradación de lípidos causado por el estrés oxidativo (Guentsch y cols 2008). La peroxidación de lípidos es una de las reacciones más importantes de los radicales libres.

Sander y cols mostraron un aumento de la intensidad de la tinción de la peroxidación lipídica marcadores MDA y 4 - hidroxinonenal, así como aumento de la tinción para el marcador de daño oxidativo del ADN 8 - hidroxil - 2 - desoxiguanosina en muestras de piel de seis pacientes con liquen plano genital en comparación con controles sanos. Este es el primer estudio en demostrar un daño oxidativo disminución de la defensa antioxidante y el aumento de los lípidos, ADN y proteínas en el liquen plano.

Lipoperoxidación, que resulta de la oxidación de los ácidos grasos poliinsaturados asociadas a la membrana de fosfolípidos, se ha considerado una presentación principal de estrés oxidativo (Rai y cols 2008). El aumento de la peroxidación lipídica de la membrana se considera para evocar respuestas inmunes e inflamatorias, y para activar la expresión génica y la proliferación celular. El infiltrado celular inflamatorio en LP, que se compone principalmente de linfocitos CD4 +, es una fuente bien conocida de ROS. Así Sezer y cols en pacientes con LP y el control investigan en el suero el óxido nítrico (NO), malondialdehído (MDA) y superóxido dismutasa (SOD), los niveles y los eritrocitos catalasa (CAT). Sugirieron que el estrés

oxidativo puede conducir a una mayor producción de ROS, lo que resulta en aumento de la peroxidación lipídica.

Se ha investigado que los radicales libres de oxígeno son probablemente los mediadores de daño tisular en la enfermedad neoplásica (radicales libres han sido implicados en la patogénesis de varios trastornos patológicos como el cáncer. Farzaneh Agha - Hosseini y cols 2011 dividen la capacidad antioxidante total de los niveles de peroxidación de lípidos (TAC / relación de MDA) para calcular el balance de oxidante y el estado antioxidante. Esta relación fue significativamente menor en CCCA que en LPO. Esto sugiere que hay un desequilibrio del estrés oxidativo en pacientes con LPO y carcinoma de células escamosas COCE los pacientes con liquen plano bucal tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer, estos resultados están de acuerdo con las investigaciones de Vlkova y cols 2012; sin embargo, los mecanismos de la OLP que inician el desarrollo de COCE en pacientes OLP no han sido claramente establecido.

En un estudio realizado por Chaiyarit y cols indican que el daño del ADN mediada por la inflamación y la proliferación de células epiteliales adicional puede promover la carcinogénesis oral. 8 - nitroguanina podría servir como un nuevo biomarcador para evaluar el estado precanceroso del epitelio oral y el riesgo potencial de desarrollo de cáncer.

Nuestros resultados están de acuerdo de Azizi y Farshchito en 2012 en el que evalúan el estado antioxidante total en saliva y suero en pacientes con LPO erosivo. Encontraron que la capacidad antioxidante total de saliva y plasma en pacientes con LPO erosivo fueron más bajos que los de los sujetos sanos indicando que la ruptura del equilibrio antioxidante puede contribuir a la fisiopatología de la enfermedad.

Debemos de considerar el diseño del estudio ya que las mediciones aunque sí llevaron a cabo porción duplicado en la saliva no estimulada se trata de una medición en el mismo punto en el tiempo, no podemos concluir causa exacta y efecto de acuerdo aunque e tipo de diseño.

Ergun y cols en 2011, muestran la falta de equilibrio entre la producción de radicales libres y antioxidantes. Además, encontraron que la actividad antioxidante total menor en el suero de los pacientes con LPO frente a los controles que indican

que la enfermedad local oral podría estar asociado con el estado antioxidante sistémico.

En nuestro estudio, suero o plasma no se analizó, pero el TAC salival también fue menor de acuerdo con Ergun y cols. Si la capacidad antioxidante total refleja el estado de la enfermedad, la medición de TAC capacidad en los fluidos corporales podría servir como diagnóstico biomarcadores y podría ser una herramienta innovadora para evaluar la progresión de la enfermedad o la resolución durante el seguimiento de esta enfermedad crónica como una medida complementaria a la monitorización clínica.

Battino y cols examinó ácido úrico en la saliva en los casos y controles. Indico que el ácido úrico como el antioxidante más importante en la saliva; sin embargo el ácido úrico no se midió en este estudio.

Diversos estudios de intervención con Antioxidantes en pacientes con OLP se han llevado a cabo y los resultados de han demostrado efectos positivos principalmente con la curcumina y el aumento de los niveles de vitaminas C y E, y la prevención de la peroxidación lipídica y el daño del ADN. (Rai y cols 2008).

Nagao y cols en 2001; estudiaron la capacidad antioxidante en suero en 62 pacientes con LP oral y 248 controles sanos, y hallaron niveles superiores sólo de retinol en los pacientes, no se encontró diferencia significativa para los otros micronutrientes.

En este estudio, encontramos una correlación negativa significativa entre la saliva TAC y los niveles de MDA. La disminución de la capacidad antioxidante total en el OLP puede ser debida al intenso proceso inflamatorio crónico y estrés oxidativo en estos pacientes. Sin embargo, se necesitan estudios de intervención longitudinales dirigidos a explorar el estrés oxidativo y el estado antioxidante.

Este estudio ha abierto una nueva línea de investigación y la necesidad de profundizar en la importancia del estrés oxidativo en los pacientes con LPO.

6. CONCLUSIONES

Una vez analizados los resultados de nuestro estudio de pacientes con liquen plano oral diagnosticados clínica e histopatológicamente, llegamos a las siguientes conclusiones:

Primera

En los 130 pacientes de LPO diagnosticados clínica e histopatológicamente se encontró que el tipo clínico de presentación más frecuente fue la forma reticular. Además existe una asociación estadísticamente significativa entre la forma de presentación y la sintomatología referida por el paciente.

Segunda

En este estudio encontramos la presencia de mayor número de enfermedades autoinmunes 0,07% (10 /130) en pacientes con OLP que en el grupo control 0,04% (6 /130) sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,67$).

En el modelo de regresión logística presencia/ausencia de enfermedad autoinmune encontramos diferencias significativas en relación a la edad OR 1,05 CI (1,00-1,12) y consumo de alcohol (OR 0,09 CI 0,01-0,85).

Tercera

Encontramos, la correlación negativa significativa entre la saliva capacidad antioxidante total y los niveles de MDA en LPO. La disminución de la capacidad antioxidante total en el LPO puede ser debida al intenso proceso inflamatorio crónico y estrés oxidativo en estos pacientes.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Farmanbar N, Abdollahi M. Oxidative stress status and DNA damage in saliva of human subjects with oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 2012 ;41:736-40.
2. Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Mikaili S, Abdollahi M. Increased salivary lipid peroxidation in human subjects with oral lichen planus. *Int J Dent Hyg* 2009; 7: 246–50.
3. Agha-Hosseini F, Pour NM. Photodynamic treatment of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013 (en prensa)
4. Agha-Hosseini F, Arbabi-Kalati F, Fashtami LA, Fateh M, Djavid GE. Treatment of oral lichen planus with photodynamic therapy mediated methylene blue: A case report. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11:E126–9.
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 Endod* 2007;103:25-12.
6. Aly DG, Shahin RS. Oxidative stress in lichen planus. *Acta Dermatovenerologica Alpina Panonica et Adriatica* 2010;19:3–11.
7. Ames BN. Dietary carcinogens and anticarcinogens. Oxygen radicals and degenerative diseases. *Science* 1983; 221:1256-64.
8. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993; 90:7915-22.
9. Andersen JM, Myhre O, Aarnes H, Vestad TA, Fonnum F. Identification of the hydroxyl radical and other reactive oxygen species in human neutrophil granulocytes exposed to a fragment of the amyloid beta peptide. *Free Radic Res.* 2003 37:269-79.
10. Andreasen JO. Oral lichen planus II. A histological evaluation of 97 cases. *Oral Surg Oral Pathol* 1968; 25: 158-166.
11. Andreasen JO. Oral lichen planus. A clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg Oral Pathol* 1994; 78: 337-342.

12. Androulakis N, Durand H, Ninio E, Tsoukatos DC. Molecular and mechanistic characterization of platelet-activating factor-like bioactivity produced upon LDL oxidation. *J Lipid Res.* 2005; 46:1923-32.
13. Arab K, Steghens JP. Plasma lipid hydroperoxides measurement by an automated xylenol orange method. *Anal Biochem.* 2004; 325: 158-163.
14. Arias-Santiago S, Buendía-Eisman A, Aneiros-Fernández J, Girón-Prieto MS, Gutiérrez-Salmerón MT, Mellado VG, Naranjo-Sintes R Cardiovascular risk factors in patients with lichen planus *Am J Med.* 2011; 124:543-8.
15. Arias-Santiago S, Buendía-Eisman A, Aneiros-Fernández J, Girón-Prieto MS, Gutiérrez-Salmerón MT, García-Mellado V, Cutando A, Naranjo-Sintes R. Lipid levels in patients with lichen planus: a case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25:1398-40.
16. Asensi M, Sastre J, Pallardo FV, Lloret A, Lehner M, Garcia de la Asuncion J, Viña J. Ratio of reduced to oxidized glutathione as indicator of oxidative stress status and DNA damage. *Methods Enzymol* 1999; 299: 267-276.
17. Armelini MG, Muotri AR, Marchetto MC, de Lima-Bessa KM, Sarasin A, Menck CF. Restoring DNA repair capacity of cells from three distinct diseases by XPD gene-recombinant adenovirus. *Cancer Gene Ther.* 2005; 12:389-96.
18. Arrieta JJ, Rodriguez-Inigo E, Casqueiro M, et al. Detection of hepatitis C virus replication by in situ hybridization in epithelial cells of anti-hepatitis C virus-positive patients with and without oral lichen planus. *Hepatology* 2000; 32: 97–103.
19. Azizi A, Farshchi F Comparison of salivary and plasma antioxidant levels in lichen planus patients and healthy subjects. *J Oral Pathol Med.* 2012; 41:524-6.
20. Bagán JV, Cerero R. Liquen plano oral. En: Bagán JV, Ceballos A, Bermejo A, Aguirre JM, Peñarrocha M. *Medicina oral.* Barcelona: Masson, S.A., 1995; 202-19.

21. Bagán JV, Donat FJ, Peñarrocha M, Milian M, Sanchis JM. Oral lichen planus and diabetes mellitus. A clinico-pathological study, Bull. Group Int. Rech. Sci. Stomatol. Odontol. 1993; 36:3–6.
22. Bagán JV, Milian MA, Peñarrocha M, Jiménez Y. A clinical Study of 205 patients with oral lichen planus. J Oral Maxillofac Surg 1992; 50: 116-8.
23. Bagán JV, Ramón C, González L, Diego M, Milián MA, Cors R, et al. Preliminary investigation of the association of oral lichen planus and hepatitis C. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1998; 85:532-6.
24. Bagán JV, Aguirre JM, Del Olmo JA. Oral lichen planus and chronic liver disease: a clinical and morphometric study of the oral lesions in relation to transaminase elevation. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1984; 78: 337-342.
25. Bagán JV, Carrozzo M, Bagán Sebastian JV, Thongprasom K. Oral lichen planus: Clinical features and management. Oral Dis. 2005; 11:338–49.
26. Barnard NA, Scully C, Eveson JW, Cunningham S, Porter SR. Oral cancer development in patients with oral lichen planus. J Oral Pathol Med 1993; 22:421-4.
27. Bascones C, Gonzalez-Moles MA, Esparza G, Bravo M, Acevedo A, Gil-Montoya JA, et al. Apoptosis and cell cycle arrest in oral lichen planus Hypothesis on their possible influence on its malignant transformation. Arch Oral Biol 2005; 50:873–81.
28. Bascones-Ilundain C, Gonzalez-Moles MA, Esparza G, Gil-Montoya JA, Bascones-Martinez A. Significance of liquefaction degeneration in oral lichen planus: a study of its relationship with apoptosis and cell cycle arrest markers. Clin Exp Dermatol 2007; 32:556–63.
29. Bascones-Martínez A, Muñoz-Corcuera M, Bascones-Ilundain C. Immunological diseases of buccal localisation Med Clin (Barc). 2013; 140:88-92.
30. Barikbin B, Yousefi M, Rahimi H, Hedayati M, Razavi SM, Lotfi S. Antioxidant status in patients with lichen planus. Clin Exp Dermatol. 2011; 36:851-4.

31. Basílico G, Roger CA, Seigelchifer M, Kerner N. UV-specific DNA repair recombinant fusion enzyme: a new stable pharmacologically active principle suitable for photoprotection. *J Dermatol Sci.* 2005; 39:81-8.
32. Battino M, Greabu M, Totan A, Bullon P, Bucur A, Tovar S, Mohora M, Didilescu A, Parlatescu I, Spinu T, Totan C Oxidative stress markers in oral lichen planus. *Biofactors* 2008; 33: 301–10.
33. Battino M, Ferreiro MS, Gallardo I, Newman HN, Bullon P. The antioxidant capacity of saliva. *J Clin Periodontol* 2002; 29:189–194.
34. Berger TG, Duvic M, Van Voorhees AS, VanBeek MJ, Frieden IJ, American Academy of Dermatology Association Task Force. The use of topical calcineurin inhibitors in dermatology: safety concerns. Report of the American Academy of Dermatology Association Task Force. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:818-23.
35. Blanco Carrión A. Etiopatogenia; en: *Liquen plano oral*. Madrid. Ediciones Avances Médico Dentales S.L.; 2000: 23-43.
36. Blanco A, Gándara JM, Rodríguez A, García A, Rodríguez I. alteraciones bioquímicas y su correlación clínica con el liquen plano oral. *Medicina Oral* 2000; 5:14-25.
37. Benites Sillero JD Valoración del estrés oxidativo producido por el ejercicio físico inducido en dos grupos de varones prepuberales y puberales Universidad de Cordoba tesis doctoral 2008.
38. Benzie IF, Strain JJ. Ferric reducing/antioxidant power assay: direct measure of total antioxidant activity of biological fluids and modified version for simultaneous measurement of total antioxidant power and ascorbic acid concentration. *Methods Enzymol* 1999; 299:15-27.
39. Bermejo Fenoll A, Oñate Sánchez RE, López Jornet P, Sánchez Pérez A. Liquen plano familiar: Presentación de nuevos casos clínicos. *Av Odontoestomatol* 1993; 9:41-6.
40. Bermejo A, López MP. Oral lichen planus and Sjögren's syndrome. 2 Cases of association. *Av Odontoestomatol* 1991; 7: 29-33.

41. Bermejo-Fenoll A, López-Jornet P –Liquen plano oral: Naturaleza aspectos clinicos y tratamiento RCOE, 2004;-9:395-40.
42. Bermejo-Fenoll A, Sanchez-Siles M, López-Jornet P, Camacho-Alonso P, Salazar-Sanchez P. A retrospective clinicopathological study of 550 patients with oral lichen planus in south-eastern Spain. *J Oral Pathol Med* 2010; 39:491–6.
43. Bermejo-Fenoll A, Sanchez-Siles M, López-Jornet P, Camacho-Alonso P, Salazar-Sanchez. Premalignant nature of oral lichen planus. A retrospective study of 550 oral lichen planus patients from south-eastern Spain. *Oral Oncol* 2009; 45:54–6.
44. Bermejo-Fenoll A, López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Saura-Ingles A, Panchon-Ruiz A. Morphometric analysis of the dorsum linguae in patients with Oral Lichen Planus. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009; 14 : e388-92.
45. Bigl M, Apelt J, Eschrich K, Schliebs R. Cortical glucose metabolism is altered in aged transgenic Tg2576 mice that demonstrate Alzheimer plaque pathology. *J Neural Transm*. 2003; 110:77-94.
46. Boshtam M, Rafiei M, Golshadi ID, Ani M, Shirani Z, Rostamshirazi M. Long term effects of oral vitamin E supplement in type II diabetic patients. *Int J Vitam Nutr Res*. 200; 75:341-6.
47. Brenneisen P, Steinbrenner H, Sies H. Selenium, oxidative stress, and health aspects. *Mol Aspects Med*. 2005; 26:256-67.
48. Briganti S, Picardo M. Antioxidant activity, lipid peroxidation and skin diseases. What's new? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 663–9.
49. Byrd JA, Davis MD, Bruce AJ, Drage LA, Rogers RS 3rd. Response of oral lichen planus to topical tacrolimus in 37 patients. *Arch Dermatol*. 2004 ;140:1508-12.
50. Butterfield DA. Amyloid beta-peptide (1-42)-induced oxidative stress and neurotoxicity: implications for neurodegeneration in Alzheimer's disease brain. A review. *Free Radic Res*. 2002;36:1307-13.

51. Camacho-Alonso F, López-Jornet P, Bermejo-Fenoll A. Gingival involvement of oral lichen planus. *J Periodontol.* 2007; 78:640-644.
52. Campisi G, Giandalia G, De Caro V et al. A new delivery system of clobetasol-17-propionate (lipid-loaded microspheres 0.025%) compared with a conventional formulation (lipophilic ointment in a hydrophilic phase 0.025%) in topical treatment of atrophic/erosive oral lichen planus. A Phase IV, randomized, observer-blinded, parallel group clinical trial. *Br J Dermatol* 2004;150:984–90.
53. Candel-Marti ME, Ata-Ali J, Peñarrocha-Oltra D, Peñarrocha-Diago M, Bagán JV. Dental implants in patients with oral mucosal alterations: An update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011; 16:e787-93.
54. Carbone M, Arduino PG, Carrozzo M, Caiazzo G, Broccoletti R, Conrotto D, Bezzo C, Gandolfo S. Topical clobetasol in the treatment of atrophic-erosive oral lichen planus: a randomized controlled trial to compare two preparations with different concentrations. *J Oral Pathol Med.* 2009; 38:227-33.
55. Carbone M, Arduino PG, Carrozzo M, Gandolfo S, Argiolas MR, Bertolusso G, Conrotto D, Pentenero M, Broccoletti R Course of oral lichen planus: a retrospective study of 808 northern Italian patients. *Oral Dis.* 2009 ;15:235-43.
56. Carrozzo M, Gandolfo S, Carbone M, Colombatto P, Broccoletti R, Garzino-Demo P, et al. Hepatitis C virus infection in Italian patients with oral lichen planus: a prospective case-control study. *J Oral Pathol Med* 1996; 25:527-33.
57. Carrozzo M, Thorpe R. Oral lichen planus: a review. *Minerva Stomatologica* 2009; 58:519–37.
58. Cascales M. Respuestas celulares a la agresión oxidativa En: *Estrés oxidativo, envejecimiento y enfermedad* (2ª edición). Madrid: Instituto de España, ed. 1999; pp 47-81.
59. Cerezo R, Garcia Nuñez JA, Garcia Pola MJ. Liquen plano oral. *RCOE* 1997; 2: 643-660.

60. Cerero R, Garcia-Pola MJ. Management of oral lichen planus. *Med Oral*. 2004;9: 124.
61. Chainani-Wu N, Silverman S Jr, Reingold A et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of curcuminoids in oral lichen planus. *Phytomedicine* 2007; 14:437–46.
62. Chainani-Wu N, Lozada-NurF, Terrault N. Hepatitis C and oral lichen planus (A review of the literature). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004; 98:171–183.
63. Chainani-Wu N, Madden E, Lozada-Nur F, Silverman S. High-dose curcuminoids are efficacious in the reduction in symptoms and signs of oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol*. 2012 ; 66:752-60.
64. Chaiyarit P, Ma N, Hiraku Y, Pinlaor S, Yongvanit P, Jintakanon D, Murata M, Oikawa S, Kawanishi S. Nitrate and oxidative DNA damage in oral lichen planus in relation to human oral carcinogenesis. *Cancer Sci*. 2005, 96:553-559.
65. Chang JY, Chiang CP, Hsiao CK, Sun A. Significantly higher frequencies of presence of serum autoantibodies in Chinese patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*. 2009; 38:48-54.
66. Chauhan NB. Multiplicity of garlic health effects and Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging*. 2005; 9:421-32.
67. Chaudhary S. Psychosocial stressors in oral lichen planus. *Aust Dent J*. 2004; 49:192–195.
68. Cherubini A, Vigna GB, Zuliani G, Ruggiero C, Senin U, Fellin R. Role of antioxidants in atherosclerosis: epidemiological and clinical update. *Curr Pharm Des*. 2005; 11:2017-32.
69. Chuang TY, Stitle L, Brashear R, Lewis C. Hepatitis C virus and lichen planus: A case- control study of 340 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 41:787-9.
70. Cobos-Fuentes MJ; Martínez-Sahuquillo-Márquez A, Gallardo-Castillo I; Armas-Padrón JR, Moreno-Fernández A; Bullón-Fernández P. Oral lichenoid

lesions related to contact with dental materials: A literature review *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009; 14 :e514-20.

71. Compilato D, Carroccio A, Campisi G. Hidden coeliac disease in patients suffering from oral lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 ;26:390-1.
72. Cooper GS, Bynum ML, Somers EC . Recent insight in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering diseases. *J Autoimmun* 2009; 33: 197–207.
73. Corrocher G, Di Lorenzo G, Mansueto P, et al. Comparison of topical tacrolimus 0.1% in pectin ointment with clobetasol 0.5% ointment in adults with moderate to severe desquamative gingivitis: A 4-week, randomized, double-blind clinical trial. *Clin Ther*. 2006;28 :1296-302.
74. Corrocher G, Di Lorenzo G, Martinelli N, Mansueto P, Biasi D, Nocini PF, Lombardo G, Fior A, Corrocher R, Bambara LM, Gelio S, Pacor ML. Comparative effect of tacrolimus 0.1% ointment and clobetasol 0.05% ointment in patients with oral lichen planus .*J Clin Periodontol*. 2008; 35:244-9.
75. Cortés-Ramírez DA, Gainza-Cirauqui ML, Echebarria-Goikouria MA, Aguirre-Urizar JM. Oral lichenoid disease as a premalignant condition: the controversies and the unknown. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009; 14:E118-22.
76. Czerninski R, Eliezer M, Wilensky A, Soskolne A. Oral Lichen Planus and Dental Implants- A Retrospective Study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2013; 15:234-42.
77. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin Chem*. 2006; 52:601-23.
78. del Olmo JA, Pascual I, Bagán JV, Serra MA, Escudero A, Rodriguez F, Rodrigo JM. Prevalence of hepatitis C virus in patients with lichen planus of the oral cavity and chronic liver disease. *Eur J Oral Sci*. 2000; 108:378-82.
79. Dreiherr J, Shapiro J, Cohen AD. Lichen planus and dyslipidaemia: a case-control study. *Br J Dermatol*. 2009; 161:626-9.

80. Eisen D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:207–14.
81. Eisen D. Evaluating and treating patients with oral lichen planus. *Dermatologic Therapy* 2002; 15:206-17.
82. Elejalde JL. Estrés oxidativo, enfermedades y tratamientos antioxidantes. *An.Med. Intern* 2001; 18:326-35.
83. Ergun S, Trosala SC, Warnakulasuriya S, Özel S, Önal AE, Ofluoğlu D, Güven Y, Tanyeri H. Evaluation of oxidative stress and antioxidant profile in patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2011; 40: 286–93.
84. Escovich L, Espejo T, López C, et al. Risk factors for oral lichen planus. *Oral Oncology* 2001; 7:300-4.
85. Esterbauer H, Cheeseman KH. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Methods Enzymol* 1990; 186:407-21.
86. Escudier M, Ahmed N, Shirlaw Pet al. A scoring system for mucosal disease severity with special reference to oral lichen planus. *Br J Dermatol* 2007; 157:765–70.
87. Evans MD, Cooke MS. Oxidative DNA damage and disease: induction, repair and significance. *Mutat. Res. Rev.* 2004; 567: 1-61.
88. Gandolfo S, Richiardi L, Carrozzo 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; 40:77–83.
89. García Pola MJ, Huerta Zarabozo G. Valoración de la ansiedad como factor etiológico del liquen plano oral. *Medicina Oral.* 2000; 5: 7-13.
90. Gómez Cabrera MC. Papel de los radicales libres en el ejercicio físico agotador. Efecto de la administración de antioxidantes [tesis doctoral]. Valencia: Universidad de Valencia;2004.

91. Gonzalez Moles MA, Scully C, Gil-Montoya JA. Oral lichen planus: controversies surrounding malignant transformation. *Oral Disease* 2008; 14:229–43.
92. Gonzalez-Moles MA, Ruiz-Avila I, Rodriguez-Archilla A, Morales-Garcia P, Mesa-Aguado F, Bascones-Martinez A, et al. Treatment of severe erosive gingival lesions by topical application of clobetasol propionate in custom trays. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003; 95:688–92.
93. Gorouhi F, Solhpour A, Beitollahi JM, Afshar S, Davari P, Hashemi P, Nassiri Kashani M, Firooz A. Randomized trial of pimecrolimus cream versus triamcinolone acetonide paste in the treatment of oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 57:806-13.
94. Gregersen PK, Olsson LM. Recent advances in the genetics of autoimmune disease. *Annu Rev Immunol* 2009; 27:363-91.
95. Guentsch A, Preshaw PM, Bremer Streck S, Klinger G, Glockman E, Sigusch BW: Lipid peroxidation and antioxidant activity in saliva of periodontitis patients: effect of smoking and periodontal treatment. *Clinical Oral Investigation* 2008; 12: 345-352.
96. Guiglia R, Di Liberto C, Pizzo G, Picone L, Lo Muzio L, Gallo PD, et al. A combined treatment regime for desquamative gingivitis in patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2007; 36:110-116.
97. Gupta AK, Chow M. Pimecrolimus: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17:493-503.
98. Hayashi H, Shiono H, Okumura M. Thymoma accompanied by lichen planus. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7: 347–348.
99. Hernández G, López-Pintor RM, Arriba L, Torres J, de Vicente JC. Implant treatment in patients with oral lichen planus: a prospective-controlled study. *Clin Oral Implants Res.* 2012; 23:726-32.
100. Invernizzi P, Gershwin ME. The genetics of human autoimmune disease. *J Autoimmun* 2009; 33:290-9.

101. Ingafou M, Porter SR, Scully C, Teo CG. No evidence of HCV infection or liver disease in British patients with oral lichen planus. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1998; 27:65-6.
102. Ingafou M, Leao JC, Porter SR, Scully C. Oral lichen planus: a retrospective study of 690 British patients. *Oral Dis.* 2006 ;12:463-8.
103. Ismail SB, Kumar SK, Zain RB. Oral lichen planus and Lichenoid reactions; Etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sci.* 2007; 49:89–106.
104. Issa Y, Duxbury AJ, Macfarlane TV, Brunton PA. Oral lichenoid lesions related to dental restorative materials. *Br J Dent.*2005;198:361–366
105. Ivanovski K, Nakova M, Warburton G, Pesevska S, Filipovska A, Nares S, Nunn ME, Angelova D, Angelov N. Psychological profile in oral lichen planus. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 1034–1040.
106. Halliwell B, Aeschbach R., Loliger J, Aruoma OI. The characterization of antioxidants. *Food Chem Toxicol* 1995; 33:601-17.
107. Jin Lin X, Ming-Wen F, Shuo-Zhi W, Xin Ming C, Yuan L. A clinical study of 674 patients with oral lichen planus in China. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 467–72.
108. Jokinen J, Peters U, Maki M et al. Celiac sprue in patients with chronic oral mucosal symptoms. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26: 23–26.
109. Jones DP. Redox potential of GSH/GSSG couple: assay and biological significance. *Methods Enzymol.* 2002; 348: 93-112.
110. Judd JT, Baer DJ, Clevidence BA, Kris-Etherton P, Muesing RA, Iwane M. Dietary cis and trans monounsaturated and saturated FA and plasma lipids and lipoproteins in men. *Lipids.* 2002; 37:123-31.
111. Kang SS, Lee JY, Choi YK, Song SS, Kim JS, Jeon SJ, Han YN, Son KH, Han BH. Neuroprotective effects of naturally occurring biflavonoids. *Bioorg Med Chem Lett.* 2005; 15:3588-91.

112. Klaunig JE, Kamendulis LM, Hocevar BA. Oxidative stress and oxidative damage in carcinogenesis. *Toxicol Pathol.* 2010; 38:96–109.
113. Ko SH, Choi SW, Ye SK, Cho BL, Kim HS, Chung MH. Comparison of the antioxidant activities of nine different fruits in human plasma. *J Med Food.* 2005 ;8:41-6.
114. Koracevic D Koracevic G, Djordjevic V Andrejevic S, Cosic V. Method for the measurement of antioxidant activity in human fluids *Clin Pathol* 2001; 54: 356-361.
115. Kris-Etherton PM, Hecker KD, Bonanome A, Coval SM, Binkoski AE, Hilpert KF, Griel AE, Etherton TD. Bioactive compounds in foods: their role in the prevention of cardiovascular disease and cancer. *Am J Med.* 2002; 113:71S-88S.
116. Kritchevsky D, Kritchevsky SB. Antioxidants and Their Role in Coronary Heart Disease Prevention. En: Basu TP, Temple NJ, Garg ML (Eds): *Antioxidants in Human Health And Disease*, CABI Publishing, Oxon (UK), 1999, pp 151-164.
117. Laeijendecker R, Dekker SK, Burger PM, Mulder PG, Van Joost T, Neumann MH. Oral lichen planus and allergy to dental amalgam restorations. *Arch Dermatol* 2004; 140:1434-8.
118. Lavanya N, Jayanthi P, Rao UK, Ranganathan K. Oral lichen planus: An update on pathogenesis and treatment. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2011 ;15:127-32.
119. Leao JC, Ingafou M, Khan A, Scully C, Porter S. Desquamative gingivitis: retrospective analysis of disease associations of a large cohort. *Oral Dis* 2008; 14:556-560.
120. Leonardo de Tursi Rispoli C Marcadores de estrés oxidativo en la obesidad mórbida y su modulación tras cirugía bariátrica Tesis de Licenciatura .Universidad de Valencia 2011.
121. Levent E, Ozyurek AR, Ulger Z. Evaluation of aortic stiffness in tobacco-smoking adolescents. *J Adolesc Health.* 2004; 34:339-43.

- 122.** Likar-Manookin K, Stewart C, Al-Hashimi I, Curtis W, Berg K, Cherian K, Lockhart P, Brennan M .Prevalence of oral lesions of autoimmune etiology in patients with primary Sjogren's syndrome.Oral Dis. 2012 .(en prensa).
- 123.** Liu Y, Messadi DV, Wu H, Hu S. Oral lichen planus is a unique disease model for studying chronic inflammation and oral cancer.Med Hypotheses. 2010; 75:492-4.
- 124.** Lodi G, Scully C, Carrozzo M et al. 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; 100:40–51.
- 125.** Lodi G, Scully C, Carrozzo M, Griffiths M, Sugerman PB, Thongprasom K. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 2. Clinical management and malignant transformation.Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics 2005;100:164–78.
- 126.** Lodi G, Carrozzo M, Furness S, Thongprasom K. Interventions for treating oral lichen planus: a systematic review.Br J Dermatol. 2012; 166:938-47.
- 127.** Lo Muzio L, Santarelli A, Campisi G, Lacaita M, Favia G. Possible link between Hashimoto's thyroiditis and oral lichen planus: a novel association found. Clin Oral Investig 2013; 17:333–336.
- 128.** Lo Russo L, Fierro G, Guiglia R, Compilato D, Testa NF, Lo Muzio L, et al. Epidemiology of desquamative gingivitis: 125 patients and review of the literature. Int J Dermatol 2009; 48:1049-1052.
- 129.** Lo Russo L, Fedele S, Guiglia R, Fierro G, Ciavarella D, Lo Muzio L, et al. Diagnostic pathways and clinical significance of desquamative gingivitis. J Periodontol 2008; 79:4-9
- 130.** Lo Russo L, Gallo C, Pellegrino G, Lo Muzio L, Pizzo G, Campisi G, Di Fede O. Periodontal clinical and microbiological data in desquamative gingivitis patients Clin Oral Investig. 2013 (en prensa)

131. Leao JC, Ingafou M, Khan A, Scully C, Porter S. Desquamative gingivitis: retrospective analysis of disease associations of a large cohort. *Oral Dis* 2008; 14:556-560
132. López, R. & Baelum, V. Spanish version of the Oral Health Impact Profile (OHIP-Sp). *BMC Oral Health* 2006; 6: 1–8.
133. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Salazar-Sanchez N. Topical tacrolimus and pimecrolimus in the treatment of oral lichen planus: An update. *J Oral Pathol Med.* 2010; 39:201–5.
134. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Gomez-Garcia F, Bermejo Fenoll A. The clinicopathological characteristics of oral lichen planus and its relationship with dental materials. *Contact Dermat* 2004; 51:210-1.
135. López-Jornet P, Camacho-Alonso F. Quality of life in patients with oral lichen planus. *J Eval Clin Pract.* 2010; 16:111-3.
136. López-Jornet P, Camacho-Alonso F. Clinical assessment of oral lichen planus based on different scales. *Int J Dermatol.* 2010; 49:272-5.
137. López-Jornet P, Camacho-Alonso F. Application of a motivation-behavioral skills protocol in gingival lichen planus: a short-term study. *J Periodontol* 2010; 81:1449-54.
138. López-Jornet P, Camacho-Alonso F. Periodontal conditions in patients with oral lichen planus: a pilot study. *Quintessence Int.* 2012 ;43:147-52.
139. López-Jornet P, Martínez-Beneyto Y, Nicolás AV, García VJ. Professional attitudes toward oral lichen planus: need for national and international guidelines. *J Eval Clin Pract.* 2009 ; 15:541-2.
140. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Rodríguez-Martínes MA. Alterations in serum lipid profile patterns in oral lichen planus: a cross-sectional study. *Am J Clin Dermatol.* 2012 ;13:399-404
141. Llewellyn CD, Warnakulasuriya S: The impact of stomatological disease on oral health-related quality of life. *Eur J Oral Sci* 2003; 111:297-304.

142. Manoharan S, Kolanjiappan K, Suresh K, et al. Lipid peroxidation & antioxidants status in patients with oral squamous cell carcinoma. *Indian J Med Res* 2005; 122:529–34.
143. 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 Endod* 2010; 110:e19–25.
144. McCartan BE, Healy CM. The reported prevalence of oral lichen planus: a review and critique. *J Oral Pathol Med* 2008; 37:447–453.
145. Mateos Moreno B. Evaluación clínica de la pérdida de la encía insertada en pacientes con liquen plano oral. Tesis doctoral. Universidad de Murcia 2011
146. Matés JM, Pérez-Gómez C, De Castro IN. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem* 1999; 32:595–603.
147. Matesanz-Pérez P, Bascones-Martínez, A. Liquen plano: Revisión de la literatura actual. *Av. Odontoestomatol* 2009; 25: 99-114.
148. Mattila R, Rautava J, Syrjänen S. Human papillomavirus in oral atrophic lichen planus lesions. *Oral Oncol.* 2012; 48:980-4.
149. Mignogna MD, Lo Muzio L, Favia G, Mignogna R, Carbone R, Bucci E. Oral Lichen planus and HCV infection: a clinical evaluation of 263 cases. *Int J Dermatol* 1998; 37:575-8.
150. Mignogna MD, Lo Russo L, Fedele S. Gingival involvement of oral lichen planus in a series of 700 patients. *J Clin Periodontol.* 2005; 32:1029-1033.
151. Mortazavi N. Role of oxidative stress in malignant transformation of oral lichen planus. *OralOncol.* 2013 ;49:e41-2.
152. Nagao T, Warnakulasuriya S, Ikeda N, et al. Serum antioxidant micronutrient levels in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2001; 30: 264–7.
153. Naldi L, Sena P, Cainelli T. About the association of lichen planus and psoriasis. *Dermatologica* 1980; 181: 79–80.

154. Navazesh M, Kumar SK; University of Southern California School of dentistry .Measuring salivary flow: challenges and opportunities. J Am Dent Assoc. 2008; 139:35-40.
155. Olivier V, Lacour JP, Mousnier A Garraffo R, Monteil RA, Ortonne JP. Treatment of chronic erosive oral lichen planus with low concentrations of topical tacrolimus: an open prospective study. Arch Dermatol 2002; 138: 1335-8.
156. Passeron T, Lacour JP, Fontas E, Ortonne JP. Treatment of oral erosive lichen planus with 1% pimecrolimus cream: a double-blind, randomized, prospective trial with measurement of pimecrolimus levels in the blood. Arch Dermatol. 2007; 143:472-6.
157. Petruzzi M, Lucchese A, Lajolo C, Campus G, Lauritano D, Serpico R. Topical retinoids in oral lichen planus treatment: an overview.Dermatology. 2013; 226:61-7.
158. Petruzzi M, De Benedittis M, Cortelazzi R, Milillo L, Lucchese A, Serpico R, Grassi FR. Implant rehabilitation in patients with oral lichen planus: an overview.Clin Oral Investig. 2012; 16:1347-52.
159. Pentenero M, Broccoletti R, Carbone M, Conrotto D, Gandolfo S. The prevalence of oral mucosal lesions in adults from the Turin area. Oral diseases. 2008; 14:356-66.
160. Piboonniyom SO, Treister N, Pitiphat W, Woo SB. Scoring system for monitoring oral lichenoid lesions: a preliminary study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2005; 99:696-703.
161. Pompella A, Visvikis A, Paolicchi A, De Tata V, Casini AF: The changing faces of glutathione, a cellular protagonist. Biochem Pharmacol. 2003. 66: 1499–1503.
162. Poljacki M, Begenesic M, Duran V et al. Psoriasis and autoimmune skin disorders. Med Pregl 2002; 55: 325–328.
163. Porter SR, Scully C, Eveson JW. Coexistence of lichen planus and vitiligo is coincidental. Clin Exp Dermatol 1994;19:366.

164. Qiao J, Zhou G, Ding Y, Zhu D, Fang H. Multiple paraneoplastic syndromes: myasthenia gravis, vitiligo, alopecia areata, and oral lichen planus associated with thymoma. *J Neurol Sci.* 2011; 308:177-9.
165. Radfar L, Wild RC, Suresh L. A comparative treatment study of topical tacrolimus and clobetasol in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008 ;105: 187-93.
166. Rai B, Kharb S, Rand J, et al. Salivary lipid peroxidation product malonaldehyde in pre-cáncer and cancer. *Adv Med Dent Sci* 2008; 2: 7–8.
167. Ramón Fluixá C, Bagán Sebastián JV, Milian Masanet MA, Jiménez Soriano Y. Análisis de las alteraciones inmunitarias sistémicas en los pacientes con liquen plano oral: estudio de la inmunidad humoral y celular. *Av Odontoestomatol* 1999;15:583-91.
168. Ramon-Fluixa C, Bagán-Sebastian J, Milian-Masanet M, Scully C. Periodontal status in patients with oral lichen planus: a study of 90 cases. *Oral Dis* 1999; 5:303-306.
169. Robinson NA, Wray D. Desquamative gingivitis: A sign of mucocutaneous disorders — a review. *Aust Dent J* 2003; 48:206-211.
170. Rojo-Moreno JL, Bagán JV, Rojo-Moreno J, Donat JS, Millan MA, Jimenez Y. Psychologic factors and oral lichen planus (A psychometric evaluation of 100 cases). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodont.* 1998; 86:687–691.
171. Roopashree MR, Gondhalekar RV, Shashikanth MC et al. Pathogenesis of oral lichen planus--a review. *J Oral Pathol Med* 2010;39: 729–734.
172. Romero MA, Seoane J, Varela-Centelles P et al. Prevalence of diabetes mellitus amongst oral lichen planus patients. Clinical and pathological characteristics. *Med Oral* 2002; 7:121–9.
173. Salazar-Sanchez N, López-Jornet P, Camacho-Alonso F et al. Efficacy of topical aloe vera in patients with oral lichen planus: a randomized double-blind study. *J Oral Pathol Med* 2010; 39:735–4.

- 174.** Salgado DS, Jeremias F, Capela MV, Onofre MA, Massucato EM, Orrico SR. Plaque control improves the painful symptoms of oral lichen planus gingival lesions. A short-term study. *J Oral Pathol Med.* 2013 (en prensa)
- 175.** Sander CS, Cooper SM, Ali I, Dean D, Thiele JJ, Wojnarowska F. Decreased antioxidant enzyme expression and increased oxidative damage in erosive lichen planus of the vulva. *BJOG* 2005; 112:1572–1575.
- 176.** Scully C, Bagán JV. Adverse drug reactions in the orofacial region. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004;15:221-39.
- 177.** Scully C, Carrozzo M. Oral mucosal disease: Lichen planus. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008; 46: 15–21.
- 178.** Scully C, Porter SR, Eveson JW. Oral lichen planus and coeliac disease. *Lancet* 1993; 341: 1660.
- 179.** Scully C, Beyli M, Ferreiro MC, Ficarra G, Gill Y, Griffiths M, et al. Update on oral lichen planus:etiopathogenesis and management. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1998; 9:86–122.
- 180.** Sezer E, Ozugurlu F, Ozyurt H, et al. Lipid peroxidation and antioxidant status in lichen planus. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 430–4.
- 181.** Silverman S Jr, Gorsky M, Lozada-Nur F. A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus: Persistence, remission and malignant association. *Oral Surg* 1985; 60:30-4.
- 182.** 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 Endod.* 2010; 110:319-24.
- 183.** Stocker R, Keaney JF Jr. New insights on oxidative stress in the artery wall. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1825-34
- 184.** Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Zhao ZZ, Zhou XJ, Khan A, et al. The pathogenesis of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002; 13:350–65.

185. Swift JC, Rees TD, Plemons JM, Hallmon WW, Wright JC. The effectiveness of 1% pimecrolimus cream in the treatment of oral erosive lichen planus. *J Periodontol.* 2005;76 :627-35.
186. Tanaka H, Safar ME. Influence of lifestyle modification on arterial stiffness and wave reflections. *Am J Hypertens.* 2005; 18:137-44.
187. Tavassol F, Starke OF, Völker B, Kokemüller H, Eckardt A. Heat-shock protein expression and topical treatment with tacrolimus in oral lichen planus: an immunohistochemical study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 37 :66-9.
188. Thornhill MH, Pemberton MN, Simmons RK, Theaker ED. Amalgam-contact hypersensitivity lesions and oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 95:291-9.
189. Triggiani V, Resta F, Guastamacchia E, Sabba C, Licchelli B, Ghiyasaldin S, Tafaro E. Role of antioxidants, essential fatty acids, carnitine, vitamins, phytochemicals and trace elements in the treatment of diabetes mellitus and its chronic complications. *EndocrMetab Immune Disord Drug Targets.* 2006; 6:77-93.
190. Tsuboi H, Katsuoka K. Ulcerative lichen planus associated with Sjögren's syndrome. *J Dermatol.* 2007; 34:131-4.
191. Ungphaiboon S, Nittayanata W, Vuddhakul V, Maneenuan D, Kietthubthew S, Wongpoowarak W, et al. Formulation and efficacy of triamcinolone acetonide mouthwash for treating oral lichen planus. *Am J Health Syst Pharm.* 2005; 62:485–491.
192. Upadhyay RB, Carnelio S, Shenoy RP, Gyawali P, Mukherjee M. Oxidative stress and antioxidant defense in oral lichen planus and oral lichenoid reaction. *Scand J Clin Lab Invest.* 2010; 70:225-8.
193. Vlková B, Stanko P, Minárik G, Tóthová L, Szemes T, Baňasová L, Novotňáková D, Hodosy J, Celec P. Salivary markers of oxidative stress in patients with oral premalignant lesions. *Arch Oral Biol.* 2012; 57:1651-6.

194. Van der Waal I. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009; 14:E310-4.
195. Van der Meij EH, Mast H, van der Waal I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective five-year follow up study of 192 patients. *Oral Oncol* 2007; 43:742–8.
196. Van der Meij EH, van der Waal. Lack of clinicopathological 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.
197. Van der Hem PS, Egges M, van der Wal JE, Roodenburg JL. CO2 laser evaporation of oral lichen planus. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 37:630–3.
198. Venereo JR. Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. *Rev CubanaMedMilit* 2002; 31:126-33.
199. 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* 1978; 46:518-539.
200. Volz T, Caroli U, Lüdtke H, Bräutigam M, Kohler-Späth H, Röcken M, Biedermann T. Pimecrolimus cream 1% in erosive oral lichen planus--a prospective randomized double-blind vehicle-controlled study *Br J Dermatol.* 2008;159 :936-41.
201. Zakrzewska JM, Chan ES, Thornhill MH. A systematic review of placebo-controlled randomized clinical trials of treatments used in oral lichen planus. *Br J Dermatol* 2005; 153:336–41.
202. Zenewicz LA, Abraham C, Flavell RA, Cho JH. Unraveling the genetics of autoimmunity. *Cell* 2010; 140:791-7.

8. TRABAJOS EN RELACIÓN A LA TESIS

8.1. **Comunicación**

Título: Implantes dentales en pacientes con liquen plano oral. Valoración de los principales tópicos. CongresoIX Sociedad de Cirugía Oral y Maxilofacial Murcia 14-15 Noviembre 2013

8.2. **PUBLICACIÓN 1**



Geriatrics & Gerontology International

© 2013 Japan Geriatrics Society

Edited By: Hidetada Sasaki
Impact Factor: 2.167
ISI Journal Citation Reports © Ranking: 2012: 9/31 (Gerontology); 27/47 (Geriatrics & Gerontology)
Online ISSN: 1447-0594

Salivary biomarkers of oxidative stress and quality of life in patients with oral lichen planus Pia López-Jornet, Ascensión Martínez-Canovas and Alvaro Pons-Fuster. Geriatric Gerontology Inter 2013 (en prensa).

8.3. PUBLICACIÓN 2



Association of autoimmune diseases with oral lichen planus: a cross-sectional, clinical study P. López-Jornet,* F. Parra-Perez, A. Pons-Fuster JEADV 2013 (en prensa).

Salivary biomarkers of oxidative stress and quality of life in patients with oral lichen planus

Pia Lopez-Jornet, Ascension Martinez-Canovas and Alvaro Pons-Fuster

Aim: Lichen planus is a T cell-mediated chronic inflammatory disease of unknown etiology. The objective of the present study was to evaluate the status of oxidative stress in saliva and the anti-oxidant defense system in relation to quality of life parameters in patients with oral lichen planus (OLP).

Methods: The sample consisted of 70 patients (40 with OLP and 30 control patients). The average age of OLP patients was 60 years (9 males and 31 females), and of the control group 57 years (6 males and 24 females). All participants completed the Oral Health Impact Prole-49 quality of life questionnaire. Total anti-oxidant activity and lipid peroxidation products in saliva were evaluated, using ferric reducing anti-oxidant power and thiobarbituric acid reactive substance.

Results: Mean levels of salivary malondialdehyde were higher in the OLP group than the control group ($P=0.001$), and total anti-oxidant capacity was lower among OLP patients than control patients ($P=0.02$). There was no correlation between Oral Health Impact Prole-49 findings and the oxidative stress parameters studied.

Conclusions: The results of the present study point to the possible function of oxidative stress in the etiopathogenesis of OLP. *Geriatr Gerontol Int* 2013; : .

Keywords: malondialdehyde, oxidative stress, quality of life, saliva.

Introduction

Oral lichen planus (OLP) is a relatively common mucocutaneous inflammatory disease affecting approximately 0.14% of the population, depending on the study population. OLP is primarily an adult disease, and is more common in women, with a female-to-male prevalence of approximately 2:1.^{1,3} The pathogenesis of OLP might involve both antigen-specific and non-specific mechanisms. Antigen-specific mechanisms in OLP include antigen presentation by basal keratinocytes and antigen-specific keratinocyte killing by CD8+ cytotoxic T cells. Non-specific mechanisms include mast cell degranulation and matrix metalloproteinase activation in OLP lesions.³ The initial event in OLP lesion formation and the factors that determine OLP susceptibility are unknown. Lichen planus (LP) commonly affects

the oral mucosa, usually without lesions. If present, mucosal lesions are usually multiple, and almost always have a bilateral, symmetrical distribution. OLP appears in different forms, although a simple classification system divides cases into two clinical forms, atrophic-erosive, including ulceration; and erythema or reticular-papular, including reticular white lines and papules. Whereas reticular lesions are generally asymptomatic and often discovered incidentally during oral examination, atrophic-erosive lesions frequently result in discomfort, causing patients to seek treatment.²⁶ There are several long-term prospective studies that show a malignant transformation rate of 1% over a mean period of 5 years.^{1,57}

The use of saliva as a diagnostic tool presents many advantages: it is easy to collect and is a non-invasive technique. It has been shown that saliva can be used for measuring markers of oxidative stress, which appear to be associated with local oral conditions. Oxidative stress arises when there is a marked imbalance between the production and removal of reactive oxygen species (ROS) in favor of a pro-oxidant balance, leading to potential oxidative damage.^{8,10} When the balance between ROS production and anti-oxidant defense is

Accepted for publication 4 August 2013.

Correspondence: Professor Pia Lopez-Jornet MD DDS PhD, Instituto Universitario Envejecimiento, Clínica Odontológica Universitaria, Hospital Morales Meseguer, Avda. Marqués de los Velez s/n, Murcia 30008, Spain. Email: majornet@um.es

lost, it results in oxidative stress leading to oxidative damage of the cellular macromolecules. Oxidative stress plays a role in the pathogenesis of a number of diseases including ischemic stroke, Alzheimers disease, Parkinsons disease, psychiatric diseases, skin diseases and cancer. Oxidative stress is also associated with inflammation and cancerogenesis.^{8,13}

Barikbin *et al.* reported that oxidative stress might play a role in LP.¹⁴ Furthermore, Sezer *et al.* reported that there was increased oxidative stress and lipid peroxidation together with an imbalance in the anti-oxidant defense system in patients with cutaneous LP, suggesting that ROS might be involved in the pathogenesis of LP.¹⁵

In this way, salivary markers of oxidative stress and anti-oxidant status represent a promising tool for the research of oral diseases.^{16,19} Several recent studies have researched oxidative stress in patients with oral, genital and skin lichen planus,^{14,18,20,24} but to date no research has been carried out into a possible association between oxidative stress and oral quality of life among OLP patients.

The aim of the present study was to evaluate the quality of life among OLP patients, and evaluate the findings in relation to biological markers: the status of the oxidative stress and anti-oxidant defense system by measuring salivary malondialdehyde (MDA), and total anti-oxidant activity (TAA).

Methods

This was a cross-sectional study that included 70 patients attending the dental clinic at the Morales Meseguer University Hospital (University of Murcia, Spain) consecutively. A total of 40 OLP and 30 control patients were recruited during a period between October 2011 to January 2013.

Men and women over the age of 18 years, with the presence of lichen planus affecting the oral mucosa, which fulfilled the clinical and histopathological criteria for OLP proposed by van der Waal and the WHO, were included in the present study.^{4,25} In all cases, diagnosis was confirmed clinically and by histopathological examination.

Patients were excluded from the present study if there was the presence of epithelial dysplasia, receipt of drug treatment (including specific OLP treatment, such as systemic corticosteroids, retinoic acid or immunosuppressants), the presence of lesions that were asymmetrical or close to silver amalgam restorations, or if they smoked. Patients with significant systemic diseases (e.g. diabetes mellitus, cancer or coronary heart disease), and pregnant or lactating females were also excluded. The control group was made up of healthy patients recruited consecutively from the University of Murcia Dental

School, and had an average age of 57.1 years (six men and 24 women).

A clinical history was created for each participant, and complete examination of the oral cavity was carried out to determine the clinical type of OLP (reticular-papular or atrophic-erosive) and the intraoral sites involved. A periodontal examination of each patient was carried out, and any patients with periodontitis were excluded. The study protocol was approved by the University of Murcia Research and Ethics Committee. All patients gave their informed consent to participate in the study.

Quality of life assessment

Oral quality of life was registered by means of the Oral Health Impact Profile (OHIP)-49,²⁶ a widely used questionnaire for measuring the effects of oral health problems. The OHIP-49 is divided into seven different parts, and the possible score range for each of these is: functional limitation (9 items), 0-36; physical pain (9 items), 0-36; psychological discomfort (5 items), 0-20; physical disability (9 items), 0-36; psychological disability (6 items), 0-24; social disability (5 items), 0-20; handicap (6 items), 0-24; and finally the overall OHIP score (49 items), 0-196. Each item is scored: never 0; hardly ever 1; occasionally 2; fairly often 3; very often 4, so that higher scores indicate poorer oral quality of life.

Saliva flow measurement

Before collecting saliva, each patient rinsed their mouth with distilled water. All the samples were collected at a stable room temperature (25°C). Non-stimulated saliva was obtained using the draining method,²⁷ in the absence of chewing movements, in dry plastic vials with the participant sitting in a relaxed position. In all cases, saliva samples were taken in the morning between 10.00 hours and 12.00 hours. Salivary flow rates were measured in mL/min.

Saliva oxidative stress measurement

Saliva was centrifuged immediately after collection at 900g for 10 min, eliminating the supernatant, and then the remaining sample containing cells was placed in an Eppendorf tube and frozen to -80°C for storage until the time of analysis. All samples were analyzed in duplicate, measuring the parameters malondialdehyde (MDA) and total anti-oxidant activity (TAA).

Malondialdehyde lipid peroxidation

Samples were thawed and centrifuged at 10 000g for 10 min. The supernatant was removed, and the samples were left for 1 h at a temperature of 4°C before analysis.

Oral lichen planus

For lipid peroxidation, $\geq 98\%$ thiobarbituric acid (TBA) was used (Sigma-Aldrich Chemistry S.A., Madrid, Spain), following the technique proposed by Esterbauer.²⁸ The first step in this procedure is to mix the saliva sample with trichloroacetic acid at 10% in a proportion of one sample volume to two volumes of trichloroacetic acid. The samples are then centrifuged at 486g to precipitate the proteins. The proteins are then eliminated, and the supernatant mixed with (1-1 volumes) TBA acid at 0.67% (weight/volume) and left in a water bath for 10 min.

Samples were then placed in microwells for analysis by spectrophotometer whereby absorbance was registered at 535 nm (Fluorstar Omega Spectrophotometer; BMG Labtech GmbH, Ortenberg, Germany). Thiobarbituric-acid-reactive substances method concentration was calculated with respect to the molar absorption coefficient $1.56 \times 10^5 \text{ M/cm}$.

Total anti-oxidant activity

The FRAP test was used to measure TAA, which measures the samples capacity to reduce $\text{F}^{\text{e}3+}$ to $\text{F}^{\text{e}2+}$, following the method proposed by Benzie and Strain.²⁹ In this test, the medium is exposed to $\text{F}^{\text{e}3+}$ and the anti-oxidants present in the sample start to produce $\text{F}^{\text{e}2+}$ through anti-oxidant activity. To carry out the FRAP test, a mixture is prepared of: 300 mmol/L of sodium acetate buffer at a pH of 3.6, 10 mmol/L 2,4,6-tripyridyl-1,3,5 triazine (TPTZ) $\geq 98\%$ (Sigma Aldrich: Chemistry, S.A.) and 20 mmol/L of $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ in a proportion of 10:1:1. The mixture is then mixed with HCL in a proportion of 10 mmol/L of the TPTZ mixture to 40 mmol/L of HCL. Then, 300 μL of the preparation (TPTZ and HCL mixture) are diluted in 10 μL of water. The sample is placed in microwells for spectrophotometry, registering absorbance at 593 nm (Fluorstar Omega Spectrophotometer; BMG Labtech GmbH).

Statistical analysis

Data were analyzed using the SPSS 19.0 statistical program (SPSS, Chicago, IL, USA). A descriptive study was made of each variable. The Kolmogorov-Smirnov test was used to determine the distribution of all variable groups. For two independent samples, the Mann-Whitney *U*-test was applied. Cross-tabulation statistics were used for comparing categorical variables. The association between variables was determined by Pearson's correlation test. Probability of less than $P \leq 0.05$ was accepted as significant.

Results

The study sample consisted of 70 patients (40 OLP and 30 control patients). The average age of the OLP group was 60 ± 12.6 years, and of the control group 57.1 ± 10.8 years, without statistically significant difference. No statistically significant difference was found between the groups with regard to sex (χ^2 0.025, $P = 0.803$).

Of the 40 patients diagnosed with OLP, 36 (90%) presented the reticular-papular clinical form of OLP and four (10%) the atrophic-erosive form without mucosal lesions.

With regard to non-stimulated saliva flow, no statistically significant difference was found between OLP patients ($0.45 \pm 0.23 \text{ mL/min}$) and control patients ($0.56 \pm 0.24 \text{ mL/min}$).

Mean TAA ($567.23 \pm 89.72 \mu\text{mol/L}$) was significantly lower in the OLP group than in the control group ($591.43 \pm 103.95 \mu\text{mol/L}$; $P < 0.02$), whereas mean MDA was higher in the OLP group ($2.49 \pm 0.30 \text{ nmol/mL}$) than the control group ($1.5 \pm 0.1 \text{ nmol/mL}$; $P < 0.001$; Table 1).

When oral quality of life was analyzed, higher OHIP-49 scores indicating a worse quality of life were

Table 1 Comparison between healthy control subjects and patients with oral lichen planus

OHIP-49 Dimensions	Oral lichen planus (n= 40)	Healthy control (n= 30)	P-value
Functional limitation	6.74 \pm 5.11	5.48 \pm 6.02	No sign
Physical pain	5.68 \pm 5.15	4.58 \pm 5.64	NS
Psychological discomfort	6.22 \pm 3.74	2.22 \pm 3.15	<0.001
Physical disability	10.62 \pm 2.09	9.19 \pm 4.13	NS
Psychological disability	5.18 \pm 3.96	5.10 \pm 2.71	NS
Social disability	1.75 \pm 1.04	1.58 \pm 2.05	NS
Handicap	2.12 \pm 2.01	1.99 \pm 1.09	NS
OHIP-49 (all items)	38.31 \pm 23.98	30.14 \pm 20.32	NS

Values are given as mean \pm standard deviation. The Mann-Whitney *U*-test was applied to comparisons between groups. OHIP, oral health impact profile.

Table 2 Correlation between Oral Health Impact Prole-49 total scores and biomarker parameters of oxidative non-stimulated saliva stress in oral lichen planus patients

OHIP-49 total	MDA OLP (n= 40)	TAA (n= 40) OLP
r	0.226	-0.181
P	0.162	0.264

registered among OLP patients than control patients, with statistically significant difference for the Psychological Discomfort domain (Table 1).

Table 2 shows OHIP-49 scores in relation to oxidative stress values, MDA and TAA, in OLP patients; no significant correlation was found between quality of life and the other parameters studied.

Discussion

The etiopathogenesis of OLP appears to be complex, and remains unknown in reports of its interactions with environmental, genetic and lifestyle factors.¹⁵ The present study evaluated oxidative potential using MDA and TAA in non-stimulated saliva of patients with OLP and a control group of healthy subjects.

Oxidative stress is caused by an imbalance between the production of reactive oxygen species and the ability of the biological system to readily detoxify the reactive intermediates or easily repair the resulting damage.^{9,11} MDA is a product of lipid peroxidation, and is also a sensitive indicator of cell membrane damage. MDA, a marker of the severity of lipid peroxidation processes, reflects the degree of cellular damage.^{16,18} Lipid peroxidation can be quantified using the thiobarbituric-acid-reactive substances method, which evaluates oxidative stress by assaying MDA, the final product of lipid breakdown caused by oxidative stress.³⁰ Lipid peroxidation is one of the most important reactions of free radicals. Sanderet *et al.* showed an increased staining intensity of the lipid peroxidation markers MDA and 4-hydroxynonenal, as well as increased staining for the oxidative DNA damage marker 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in skin specimens of six patients with vulvar LP compared with healthy controls.¹⁵ This was the first study to show a decreased anti-oxidant defense and increased oxidative damage to lipids, DNA and proteins in cases of LP.

Increased membrane lipid peroxidation is considered to evoke immune and inflammatory responses, and to activate gene expression and cell proliferation.^{9,12,13} The inflammatory cellular infiltrate in LP, which consists mainly of CD4+ lymphocytes, is a well-known source of

ROS.¹⁶ We believe that our findings show that there was a disturbance in the anti-oxidant defense mechanism leading to increased production of ROS, thus resulting in increased lipid peroxidation and its product MDA. Our observations, thus seem to be in line with previous studies.^{13,22}

Asi Sezeret *et al.*, comparing LP patients with a healthy control group, assayed nitric oxide, MDA and superoxide dismutase levels, as well as erythrocyte catalase levels.¹⁹ On the basis of their findings, the authors suggested that oxidative stress might lead to increased production of ROS, resulting in increased lipid peroxidation.

Farzaneh Agha-Hosseini divided total anti-oxidant capacity by lipid peroxidation levels (TAA/MDA ratio) in order to calculate the balance between oxidant and anti-oxidant status.³¹ This ratio was significantly lower for oral squamous cell cancer (OSCC) patients than OLP patients, and also lower for OLP patients than non-involved subjects. This suggests that there is an imbalance of oxidative stress in patients with OLP and OSCC, and patients with OLP are at an increased risk of developing cancer. These results concur with studies carried out by Vlkova *et al.*¹⁶ Nevertheless, the mechanisms whereby OLP initiates the development of OSCC have not been clearly established.

The results of the present study agree with Azizi and Farshchito, who evaluated the total anti-oxidant status of saliva and serum in patients with erosive OLP, showing that salivary and plasma levels of total anti-oxidant status in erosive OLP patients were lower than those in healthy subjects.¹⁸ This indicates that the anti-oxidant imbalance might contribute to the diseases physiopathology.

The present study was subject to certain limitations; although measurements were carried out in duplicate in non-stimulated saliva, these did not take place at exactly the same point in time, and so the exact cause and effect relationship cannot be concluded.

In a study by Ergun *et al.*, total anti-oxidant activity was found to be lower in the serum of OLP patients versus healthy control subjects, showing that the local oral disease might be associated with systemic anti-oxidant status.²² On the basis of the authors proposal, if total anti-oxidant capacity reflects the state of the disease, measuring TAA in body fluids could act as a diagnostic biomarker, and so an innovative tool for monitoring the progress of this chronic disease, supplementing other clinical monitoring techniques.²²

Battino *et al.* examined uric acid in saliva in LP cases, comparing these with a control group, and reported a significant difference in levels between the two groups.²¹ They reported uric acid as the most important anti-oxidant in saliva. However, the present study did not measure uric acid.

Oral lichen planus

Recently, Ivanovski *et al.* have established a positive relationship between psychological disorders and OLP, indicating that there is a connection between psychological stress and clinical recurrences of the disease, which suggests the possibility of psychosomatization as a potential contributing pathogenic mechanism in the initiation and clinical evolution of OLP.³²

OLP etiopathogenesis is complex and presumably dependent on the interaction of different factors. It is believed that stressful situations could influence the development of the disease, modifying and promoting dysregulation of immune functions with alteration of the balance of Th1/Th2 cytokines and increased Th2 response.^{6,7} With regard to the poorer quality of life experienced by OLP patients as registered by the OHIP-49, the present study identified significant differences in the questionnaires Psychological Discomfort domain. The OHIP-49 failed to distinguish any effects on quality of life related to oxidative stress levels, which might be due to the fact that most of the patients in the present study suffered the reticular form of OLP. Nevertheless, determining the quality of life of patients with OLP is important given that the restoration and maintenance of a good quality of life should be a fundamental aim of treatment programs.

Various studies have looked at intervention by antioxidants in OLP patients, and the results show positive effects, mainly with the application of curcumin and increasing levels of vitamins C and E, preventing lipid peroxidation and DNA damage.^{33,34}

Nagao *et al.* studied seven serum anti-oxidant micronutrients in 62 patients with OLP and 248 healthy control subjects, finding higher levels only of retinol among the OLP patients; no significant differences were found for the other micronutrients.³³

The present study found a reduction in the total antioxidant capacity and an increase in salivary MDA in OLP patients, which could be due to the diseases exaggerated chronic inflammatory process. However, further longitudinal intervention studies directed at exploring oxidative stress and anti-oxidant status are required.

Disclosure statement

The authors declare no financial support or relationship that may pose conflicts of interest.

References

- 1 Scully C, Carrozzo M. Oral mucosal disease: lichen planus. *Br J Oral Maxillofac Surg*2008;**46**: 1521.
- 2 Bermejo-Fenoll A, Sanchez-Siles M, Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso P, Salazar-Sanchez P. A retrospective clinicopathological study of 550 patients with oral lichen planus in South-Eastern Spain. *J Oral Pathol Med*2010;**39**: 491496.
- 3 Roopashree MR, Gondhalekar RV, Shashikanth MC *et al.* Pathogenesis of oral lichen planus a review. *J Oral Pathol Med*2010;**39**: 729734.
- 4 van der Waal I. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*2009;**14**: E310E314.
- 5 Bermejo-Fenoll A, Sanchez-Siles M, Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Salazar-Sanchez N. Premalignant nature of oral lichen planus. A retrospective study of 550 oral lichen planus patients from South-Eastern Spain. *Oral Oncol*2009;**45**: 5456.
- 6 Van der Meij EH, Mast H, van der Waal I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective ve-year follow up study of patients. *Oral Oncol*2007;**43**: 742748.
- 7 Gonzalez Moles MA, Scully C, Gil-Montoya JA. Oral lichen planus: controversies surrounding malignant transformation. *Oral Dis*2008;**14**: 229243.
- 8 Mats JM, Prez-Gmez C, De Castro IN. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem*1999;**32**: 595 603.
- 9 Briganti S, Picardo M. Antioxidant activity, lipid peroxidation and skin diseases. Whats new? *J Eur Acad Dermatol Venerol*2003;**17**: 663669.
- 10 Battino M, Ferreiro MS, Gallardo I, Newman HN, Bullon P. The antioxidant capacity of saliva. *J Clin Periodontol*2002;**29**: 189194.
- 11 Klauinig JE, Kamendulis LM, Hocevar BA. Oxidative stress and oxidative damage in carcinogenesis. *Toxicol Pathol* 2010;**38**: 96109.
- 12 Chaiyarit P, Ma N, Hiraku Yet *et al.* Nitrate and oxidative DNA damage in oral lichen planus in relation to human oral carcinogenesis. *Cancer Sci*2005;**96**: 553559.
- 13 Rai B, Kharb S, Rand J, Anand SC. Salivary lipid peroxidation product malondialdehyde in pre-cancer and cancer. *Adv Med Dent Sci*2008;**2**: 78.
- 14 Barikbin B, Youse M, Rahimi H, Hedayati M, Razavi SM, Lot S. Antioxidant status in patients with lichen planus. *Clin Exp Dermatol*2011;**36**: 851854.
- 15 Sander CS, Cooper SM, Ali I, Dean D, Thiele JJ, Wojnarowska F. Decreased antioxidant enzyme expression and increased oxidative damage in erosive lichen planus of the vulva. *Int J Obstet Gynaecol*2005;**112**: 15721575.
- 16 Vlkov B, Stanko P, Minrik G *et al.* Salivary markers of oxidative stress in patients with oral premalignant lesions. *Arch Oral Biol*2012;**57**: 16511656.
- 17 Aly DG, Shahin RS. Oxidative stress in lichen planus. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat*2010;**19**: 311.
- 18 Azizi A, Farshchi F. Comparison of salivary and plasma antioxidant levels in lichen planus patients and healthy subjects. *J Oral Pathol Med*2012;**41**: 524526.
- 19 Sezer E, Ozugurlu F, Ozyurt Het *et al.* Lipid peroxidation and antioxidant status in lichen planus. *Clin Exp Dermatol*2007;**32**: 430434.
- 20 Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Mikaili S, Abdollahi M. Increased salivary lipid peroxidation in human subjects with oral lichen planus. *Int J Dent Hyg* 2009; **7**: 246 250.
- 21 Battino M, Greabu M, Totan A *et al.* Oxidative stress markers in oral lichen planus. *Biofactors*2008;**33**: 301310.
- 22 Ergun S, Trosala SC, Warnakulasuriya Set *et al.* Evaluation of oxidative stress and antioxidant prole in patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*2011;**40**: 286293.
- 23 Manoharan S, Kolanjiappan K, Suresh K *et al.* Lipid peroxidation & antioxidants status in patients with oral squamous cell carcinoma. *Indian J Med Res*2005;**122**: 529 534.

EVALUACIÓN CLÍNICO PATOLÓGICA Y BIOMARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO EN PACIENTES CON LIQUEN PLANO ORAL.

P Lopez-Jornet et al.

- 24 Upadhyay RB, Carnelio S, Shenoy RP, Gyawali P, Mukherjee M. Oxidative stress and antioxidant defense in oral lichen planus and oral lichenoid reaction. *Scand J Clin Lab Invest*2010;**70**: 225228.
- 25 WHO Collaborating Centre for Oral Precancerous Lesions. Denition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*1978;**46**: 518539.
- 26 Lopez R, Baelum V. Spanish version of the Oral Health Impact Prole (OHIP-Sp). *BMC Oral Health*2006;**6**: 18.
- 27 Navazesh M, Kumar SK. University of Southern California School of dentistry. Measuring salivary ow: challenges and opportunities. *J Am Dent Assoc*2008;**139**: 35S40S.
- 28 Esterbauer H, Cheeseman KH. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malondialdehyde and 4-hydroxynonenal. *Methods Enzymol*1990;**186**: 407421.
- 29 Benzie IF, Strain JJ. Ferric reducing/antioxidant power assay: direct measure of total antioxidant activity of biological uids and modied version for simultaneous measurement of total antioxidant power and ascorbic acid concentration. *Methods Enzymol*1999;**299**: 1527.
- 30 Guentsch A, Preshaw PM, Bremer Streck S, Klinger G, Glockman E, Sigusch BW. Lipid peroxidation and antioxidant activity in saliva of periodontitis patients: effect of smoking and periodontal treatment. *Clin Oral Invest*2008;**12**: 345352.
- 31 Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Farmanbar N, Abdollahi M. Oxidative stress status and DNA damage in saliva of human subjects with oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*2012;**41**: 736 740.
- 32 Ivanovski K, Nakova M, Warburton Get al. Psychological prole in oral lichen planus. *J Clin Periodontol* 2005; **32**: 10341040.
- 33 Nagao T, Warnakulasuriya S, Ikeda Net al. Serum antioxidant micronutrient levels in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*2001;**30**: 264267.
- 34 Agha-Hosseini F, Borhan-Mojabi K, Monsef-Esfahani HR, Mirzaii-Dizgah I, Etemad-Moghadam S, Karagah A. Efficacy of purslane in the treatment of oral lichen planus. *Phytother Res*2009;**24**: 240244.

8.4. DOCUMENTO 2

ORIGINAL ARTICLE

Association of autoimmune diseases with oral lichen planus: a cross-sectional, clinical study

P. López-Jornet,* F. Parra-Perez, A. Pons-Fuster

Hospital Morales Meseguer, Clínica Odontológica Universitaria, Ageing Research Institute, University of Murcia, Murcia, Spain

*Correspondence: P. Lopez-Jornet. E-mail: majornet@um.es

Abstract

Background The aim of this study was to investigate the association between autoimmune disease and oral lichen planus (OLP), comparing OLP patients with a control population.

Methods This cross-sectional clinical study evaluated the prevalence of autoimmune diseases in male and female patients with OLP. The variables analysed were age, sex, tobacco and alcohol consumption, the clinical form of OLP, time of evolution and the presence of autoimmune diseases.

Results Autoimmune diseases were present in 7% of OLP patients (10/130) and 4% of the control group (6/130) without statistically significant difference ($P=0.67$). The estimated odds ratios (with 95% confidence intervals) of the presence of autoimmune disease in OLP sufferers was 1.033 (0.97–1.10). A logistic regression model for presence/absence of the risk autoimmune disease found statistically significant differences in relation to age.

Conclusions At present, there is no definitive hypothesis that explains the coexistence of OLP and autoimmune disease; further research is required into the mechanisms whereby this coexistence occurs.

Received: 19 March 2013; Accepted: 30 May 2013

Conflicts of interest

None declared.

Funding sources

None.

Introduction

Lichen planus is a mucocutaneous disease of uncertain cause that affects the oral mucosa. It is well documented that the disease represents a cell-mediated immune response. Its prevalence in the general population ranges from 0.1% to 3%, and the diagnostic criteria for oral lichen planus (OLP) are based on clinical and histopathologic features of the condition.^{1,2}

The pathogenesis of OLP can involve both antigen-specific and non-specific mechanisms. Antigen-specific mechanisms in OLP include antigen presentation by basal keratinocytes and antigen-specific keratinocyte killing by CD8⁺ cytotoxic T cells. Non-specific mechanisms include mast cell degranulation and matrix metalloproteinase activation in OLP lesions.³ The initial event in OLP lesion formation and the factors that determine OLP susceptibility are unknown.

Autoimmune diseases are complex disorders caused by a combination of genetic susceptibility and environmental factors. Previous research has produced evidence of a greater frequency of autoimmune diseases among OLP patients than among the general population, although this association might be merely accidental rather than linked to autoimmune pathogenesis.^{4–10}

The association between OLP and other autoimmune diseases has been a subject of ongoing research,^{11–17} although studies characterizing these associations are scarce. The aim of this study was to investigate the association between autoimmune disease and OLP, diagnosed both clinically and histopathologically and to compare OLP patients with a control population.

Materials and methods

Study population

This cross-sectional clinical study included 260 patients who attended the outpatient dental clinic at the Morales Meseguer University Hospital (Murcia, Spain) consecutively between January 2009 and December 2012.

Of the 260 patients studied, 130 presented OLP and 130 control subjects did not. Inclusion criteria for the study group were as follows: men or women older than 18 years; presence of lichen planus affecting oral mucosa; OLP that met the clinical and histopathological criteria established by the World Health Organization (WHO)¹⁸; willingness to give informed consent to participate in the study.

Exclusion criteria were: presence of epithelial dysplasia; patients in receipt of drug treatment; presence of lesions that were asymmetrical or close to silver amalgam restorations according to the diagnostic method proposed by Van der Wall.¹⁹

The control group consisted of 130 patients attending the University Dental School (University of Murcia, Spain) with an average age of 56.4 years (35 men and 95 women) without any kind of mucocutaneous disease, who were selected from the same geographic region and of the same ethnicity as the study group.

Clinical data were registered for each subject including age, sex and tobacco and alcohol consumption habits. A complete examination of the oral cavity was performed to determine the clinical type of OLP (reticular/papular or atrophic/erosive), the intraoral sites involved and the time of its evolution.

The study was approved by the University of Murcia Research and Ethics Committee and performed in accordance with the declaration of Helsinki protocols. All patients were given full information about the study and gave signed consent to participate. The sample size was calculated on the basis of a single proportion formula. Precision was set at 0.05 with a 95% confidence interval (CI), and a Z-value of 1.96.

The patients medical conditions and medication were documented on the basis of their medical histories, noting the presence of the following autoimmune diseases: Crohns disease, ulcerative colitis, type 1 diabetes mellitus, alopecia areata,

haemolytic anaemia, giant cell arteritis, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus (LE), vitiligo, psoriasis, Graves disease, Hashimoto disease, chronic glomerulonephritis, pulmonary brosis, Sjogrens syndrome, Addisons disease, immune thrombocytopenia, chronic urticaria, coeliac disease, primary biliary cirrhosis, rheumatoid arthritis (RA) and systemic sclerosis. The ICD-9 codes for each disease are listed in Table 1.

Statistical analysis

Data were analysed using the SPSS statistical package version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). A descriptive study was made of each variable. The associations between the different qualitative variables were studied using Pearsons chi-squared test. Students t-test was used for two independent samples in application to quantitative variables, determining the homogeneity of variance in each case. Bivariate analysis was also performed, considering the binary absence/presence of autoimmune diseases as the outcome variable. Odds ratios and CIs were calculated with exact conditional logistic regression. Statistical significance was established as P≤0.05.

Results

A total of 260 patients, 130 with OLP and 130 control patients, were analysed. Their average age was 57.61 ± 13.15 years ranging between 22 and 81. Table 2 shows that the study sample was homogenous with regard to age, sex and tobacco and alcohol consumption.

Among OLP patients, the presence of autoimmune diseases was 0.07% (10/130), whereas it was 0.04% (6/130) in the control group. Although more autoimmune diseases were associated with OLP, the difference was not statistically significant in comparison with the control group (P=0.67).

Table 1 ICD-9 codes (International Classification of Diseases, Ninth Revision) used to identify autoimmune diseases

Psoriatic disease	696.0-1
Type 1 diabetes mellitus	250.X1 and 250.X31
Rheumatoid arthritis (includes juvenile rheumatoid arthritis)	714.0, 714.3
Multiple sclerosis	340.XX
Systemic lupus erythematosus	710.0
Vitiligo	709.01
Graves disease	242.00
Hashimoto thyroiditis	245.2
Chronic glomerulonephritis	582.XX
Giant cell arteritis	446.5
Pulmonaryfibrosis	515.X
Sjogrens syndrome	710.2
Addisons disease	255.4
Hemolytic anemia	283.XX
Immune thrombocytopenia purpura	287.31
Systemic sclerosis	710.1
Primary biliary cirrhosis	571.6
Alopecia areata	704.01
Celiac disease	579
Chronic urticaria	708.XX
Crohns disease	555.XX
Ulcerative colitis	556.XX

Table 2 Homogeneity of the study groups in terms of the demographic characteristics and toxic habits (Students t-test and Pearsonχ²)

Characteristics	OLP group (n=130)	Control group (n=130)	P-value
Age: mean±SD	58.3±13.41	56.4±13.4	0.208
Sex:n(%)			
Male	34 (26)	35 (26)	0.887
Female	96 (73.8)	95 (73.1)	
Smoking behavior:n(%)			
Yes	18 (13.8)	21 (16.5)	0.298
No	112 (86.3)	109 (80)	
Alcohol consumption:n(%)			
Yes	39 (19.50)	27 (13.50)	0.106
No	161 (80.50)	173 (83.50)	
Autoimmune disease			
Yes	10(7.6%)	6 (4.6%)	0.67
No	120(92.4%)	124(95.3%)	

OLP, oral lichen planus; SD, standard deviation.

The total risk estimation for autoimmune disease for the 260 patients was 1.910 with 95% CI 0.685-5.33. The estimated odds ratio (with 95% CI) was 1.033 (0.97-1.10) for OLP.

Autoimmune diseases identified in the study were as follows:

In the control group, two patients (1.5%) presented psoriasis; one (0.8%) RA; one (0.8%) vitiligo; one (0.8%) Sjogrens syndrome and one (0.8%) coeliac disease.

In the OLP group: one patient (0.8%) presented psoriasis; two (1.5%) RA; one (0.8%) diabetes mellitus type 1; one (0.8%) Crohns disease; two (1.5%) Sjogrens syndrome; one (0.8%) colitis ulcerosa; one (0.8%) LE and one (0.8%) autoimmune thyroiditis.

Table 3 shows the different forms of OLPs clinical manifestation, whereby most patients [117 (90%)] presented reticular/papular forms, whereas 13 patients (10%) presented atrophic/erosive forms. The time of evolution of OLP lesions was longer among patients with atrophic/erosive OLP ($P=0.02$). Furthermore, the presence of autoimmune diseases showed statistically significant difference ($P=0.04$) between the two clinical forms of OLP.

With regard to the logistic regression model for presence/absence of autoimmune diseases, a significant difference was found in relation to age: OR 1.05 CI (1.00-1.12) (Table 4).

Discussion

This study of 130 patients with OLP and 130 matched control subjects evaluated the relationship between OLP and autoimmune diseases. The prevalence of autoimmune diseases in the general population is 4%-5%,²⁰ whereas its prevalence among OLP patients is unknown.^{2,3,12} In this study, although more autoimmune diseases were found among OLP patients [0.07%

Table 3 The different clinical forms of OLP (Studentst-test and Pearson χ^2)

Characteristics		Reticular-Papular forms (n=117)	Atrophic-Erosive forms (n=13)	P-value
Years mean	SD	57.5±13.0	66±15.7	0.025
Sex				
Male		33 (28%)	1 (7.7%)	0.110
Female		84 (71.7%)	12 (92.3%)	
Smoking behavior:n(%)				
Yes		17 (14.5%)	1 (7.7%)	0.234
No		100 (85.4%)	13 (92.3%)	
Alcohol consumption:n(%)				
Yes		5 (4.3%)	2 (15.4%)	0.113
No		112 (95.7%)	11 (84%)	
Evolution time (months)		15±18.9	19.2±16	0.020
Autoimmune disease (presence/absence)		8 (68.3%)	2(15.3%)	0.046

SD, standard deviation; OLP, oral lichen planus.

Table 4 Logistic regression model for presence of autoimmune disease

Variables	Odds ratio	95% Confidence interval	P-value
Age (<50 vs.>50)	1.05	1.00-1.12	0.048
Sex (male vs. females)	5.91	0.51-6.9	0.150
Smoking (yes/No)	1.24	0.39-3.99	0.710
Alcohol (Yes/NO)	0.09	0.01-2.85	0.336
OLP (Yes/NO)	0.40	0.83-2.01	0.272

Bold values indicate statistical significance $P\leq 0.05$.

OLP, oral lichen planus.

(10/130)], this did not reach statistically significant difference in comparison with the control group [0.04% (6/130)] ($P=0.67$).

Lichen planus has been associated with a number of disorders, generally of autoimmune origin: myasthenia gravis, Sjogrens syndrome, ulcerative colitis, psoriasis, thymoma, lupus erythematosus, coeliac disease. Likewise, Sjogrens syndrome, lupus erythematosus, type 1 diabetes and pernicious anaemia have also been associated with OLP.^{6,8,13-15}

Oral lichen planus is hypothesized to be an autoimmune disease. The role of autoimmunity in the diseases pathogenesis is supported by the many autoimmune features of OLP, including disease chronicity, adult onset, female predilection, association with other autoimmune diseases, occasional tissue-type associations, depressed immune suppressor activity in OLP patients and the presence of autolytic T-cell clones in lichen planus lesions. Different hypotheses have been proposed implicating autoimmune reaction in OLP^{2,3}: deficient antigen-specific immunosuppression; lack of transforming growth factor-beta 1; breakdown of immune privilege; keratinocyte apoptosis and Langerhans cell maturation; heat shock protein expression.

Rheumatoid arthritis is a chronic, immune-mediated inflammatory disease that is characterized by synovial inflammation and swelling that, if left untreated, can lead to progressive destruction of cartilage and bone, resulting in joint damage and disability. The coexistence of RA and OLP may contribute to the initiation and progression of lichen planus.⁶ Unfortunately, few studies deal with this coexistence, so it is difficult to reach any conclusion as to the level of association between the two conditions. The association between LE and OLP is relatively unknown. There are no controlled studies available that compare the incidence of LE in OLP vs. control populations.

Chang JY *et al.*⁹ 2009 measured the serum levels of antinuclear antibodies (ANA), antismooth muscle antibodies (SMA), antimitochondrial antibodies (AMA), antigastric parietal cell antibodies (GPCA), antithyroglobulin antibodies (TGA) and antithyroid microsomal antibodies (TMA) in a group of 320 Chinese OLP patients and 53 healthy control subjects, finding greater presence of ANA, GPCA, TGA and TMA among the OLP patients than among healthy control subjects. It would be interesting to follow serological autoimmune parameters over

time and to determine if these parameters correlate with the diseases activity.

Autoimmune thyroid disease is an inflammatory thyroiditis that is characterized in some cases by lymphocytic infiltration of the thyroid gland, also referred to as chronic lymphocytic thyroiditis or Hashimoto's thyroiditis (HT). HT is one of the most common causes of hypothyroidism.^{4,5} In Italy, Lo Muzio *et al.*⁴ analysed links between HT and OLP, finding that the disease was more prevalent among OLP patients (14.3%) than in the general population (1%). Specifically, in HT patients, circulating thyroid antibodies could contribute to trigger an organ-specific autoimmune response in the oral mucosa or skin, leading to the development of LP lesions.

Reports of the coexistence of OLP and psoriasis are rare. In a 10-year retrospective study by Poljackier *et al.*¹³, 10 OLP patients were identified among a total of 1743 psoriatic patients. Naldi *et al.*¹⁰ studied 711 cases of OLP, of which 12 cases had associated psoriasis. It may be that the coexistence of the two diseases has simply been underreported and is not so uncommon.

The association of thymoma with OLP is rare. In a recent review of 21 published cases,¹⁵ most of the cases complicated with lichen planus were found to be type A or AB thymoma. Coexistence of two disorders, which possess a prominent immunological component in their pathogenesis, may offer a clue to their causation.

The hypothesis of an association between Coeliac disease (CD) and OLP was refuted by Scully *et al.*,¹² who failed to diagnose CD in any of the 103 OLP patients examined, concluding that any association could only be accidental. However, Jokinen *et al.*¹⁶ revealed that of the 39 OLP patients recruited, 22 showed positive CD antibodies. Compilato *et al.*⁸ evaluated the frequency of CD among 23 OLP patients and the possible effects of a gluten-free diet on LP lesions in CD patients. Two female patients, without additional signs or symptoms, were found to have positive CD antibodies associated with haematitic deficiencies. After a gluten-free diet, normalization of serum levels of folate, vitamin B12 and iron were accompanied by an improvement in the oral soreness and in the atrophic/erosive areas.

Likar-Manookin *et al.*⁶ made a retrospective multicentre study to determine the prevalence of autoimmune oral lesions (AIOL) among Sjogrens syndrome (SS) patients; 19 AIOL were found of which 11 corresponded to LP. This relationship is helpful for developing a clinical picture of primary SS and OLP patients. Nevertheless, the presence of LP may have been related to a lichenoid reaction to the medication being administered. Patients with lichenoid lesions potentially associated with medication, amalgam fillings or topical allergens were excluded from this study to avoid bias in the results.

The limitations of this study should be kept in mind, given that measurement of autoimmune serological parameters were not performed and autoimmune diagnoses were taken from

patients medical histories, so it was not possible to determine if these parameters correlate with the diseases activity.

In agreement with a range of authors, this study found that reticular forms of OLP were more frequent.^{1,2} The evolution time of atrophic/erosive OLP was longer, although this finding should be treated with caution given that these cases represented only 10% of the study sample (13 patients).

Recent genome-wide association studies have identified a large number of major loci, with many shared associations between various autoimmune diseases.²¹⁻²³ Autoimmune diseases have a complex genetic basis; multiple genes contribute to disease risk, each with generally modest effects, independently of one another. There is enough evidence to indicate that common genes underlie multiple autoimmune diseases.

Genetic loci with confirmed associations with human autoimmune disorders include intracellular signalling molecules and receptors (PTPN22, BANK1, TNFAIP3, BLK, PTPN2, TRAF1), intracellular pattern recognition receptors (IFIH1, NOD2/CARD15), transcription factors (REL, STAT4, IRF5, NFK2-3), cytokines and cytokine receptors (IL-2/IL21, IL-23R, IL-7RA, IL-7RA, IL-2RA, IL-12B), membrane receptors and costimulatory molecules (CTLA4, ITGAM, CD40), autophagy-related genes (ATG16L1, IRGM), enzymes (ARTS1, PADI4) and autoantigens (INS, TSHR).

This study was performed on a relatively small population, geographically restricted to the Murcia (Spain) area and so any generalization of the results to other populations should be made with caution. Other studies with larger sample sizes from different parts of the world are needed to add further evidence for the possible association between OLP and autoimmune disease. Our results, obtained from a small sample size, do not allow confirmation of any pathogenic association between autoimmune disease and OLP, but they nevertheless provide an interesting observation.

References

- McCartan BE, Healy CM. The reported prevalence of oral lichen planus: a review and critique. *J Oral Pathol Med* 2008; **37**: 447-453.
- Scully C, Carrozzo M. Oral mucosal disease: Lichen planus. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008; **46**: 15-21.
- Roopashree MR, Gondhalekar RV, Shashikanth MC *et al.* Pathogenesis of oral lichen planus - a review. *J Oral Pathol Med* 2010; **39**: 729-734.
- Lo Muzio L, Santarelli A, Campisi G, Lacaita M, Favia G. Possible link between Hashimoto's thyroiditis and oral lichen planus: a novel association found. *Clin Oral Investig* 2013; **17**: 333-336.
- Siponen M, Huuskonen L, Laara 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 Endod* 2010; **110**: 319-324.
- Likar-Manookin K, Stewart C, Al-Hashimi I *et al.* Prevalence of oral lesions of autoimmune etiology in patients with primary Sjogrens syndrome. *Oral Dis* 2012 Nov 22. (in press)
- Porter SR, Scully C, Eveson JW. Coexistence of lichen planus and vitiligo is coincidental. *Clin Exp Dermatol* 1994; **19**: 366.

- 8 Compilato D, Carroccio A, Campisi G. Hidden celiac disease in patients suffering from oral lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*2012;**26**: 390-391.
- 9 Chang JY, Chiang CP, Hsiao CK, Sun A. Significantly higher frequencies of presence of serum autoantibodies in Chinese patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*2009;**38** : 48-54.
- 10 Naldi L, Sena P, Cainelli T. About the association of lichen planus and psoriasis. *Dermatologica*1980;**181** : 79-80.
- 11 Hayashi A, Shiono H, M. Okumura Thymoma accompanied by lichen planus. *Interact. Cardiovasc Thorac Surg*2008;**7**: 347-348.
- 12 Scully C, Porter SR, Eveson JW. Oral lichen planus and coeliac disease. *Lancet*1993;**341**: 1660.
- 13 Poljacki M, Begenesic M, Duran V et al. Psoriasis and autoimmune skin disorders. *Med Pregl*2002;**55**: 325-328.
- 14 Tsuboi H, Katsuoka K. Ulcerative lichen planus associated with Sjogrens syndrome. *J Dermatol*2007;**34**: 131-134.
- 15 Qiao J, Zhou G, Ding Y, Zhu D, Fang H. Multiple paraneoplastic syndromes: myasthenia gravis, vitiligo, alopecia areata, and oral lichen planus associated with thymoma. *J Neurol Sci*2011;**308**: 177-179.
- 16 Jokinen J, Peters U, Maki M et al. Celiac sprue in patients with chronic oral mucosal symptoms. *J Clin Gastroenterol*1998;**26** : 23-26.
- 17 Compilato D, Paderni C, Di Fede O, Gulotta G, Campisi G. Association of oral lichen planus with thyroid disease in a Finnish population: a retrospective case-control study: different finding from a Mediterranean area. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; **111**: 12-13.
- 18 WHO Collaborating Centre for Oral Precancerous Lesions. Denition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*1978;**46**: 518-539.
- 19 van der Waal I. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*2009;**14**: E310-E314.
- 20 Cooper GS, Bynum ML, Somers EC. Recent insight in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering diseases. *J Autoimmun*2009;**33**: 197-207.
- 21 Gregersen PK, Olsson LM. Recent advances in the genetics of autoimmune disease. *Annu Rev Immunol*2009;**27**: 363-391.
- 22 Invernizzi P, Gershwin ME. The genetics of human autoimmune disease. *J Autoimmun*2009;**33**: 290-299.
- 23 Zenciewicz LA, Abraham C, Flavell RA, Cho JH. Unraveling the genetics of autoimmunity. *Cell*2010;**140**: 791-797.

9. ANEXOS

9.1. ANEXO 1: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS (CDR)

Código de protocolo

ESTUDIOPACIENTES LIQUEN PLANO ORAL

CÓDIGO PACIENTE			
INICIALES PACIENTE			
	NOMBRE	PRIMER APELLIDO	SEGUNDO APELLIDO

CÓDIGO PACIENTE	LPO-
INICIALES PACIENTE	

VISITA 1: BASAL

Fecha de la visita Basal:/...../.....

DATOS DEL PACIENTE

Edad/..... Años Sexo: 1: Masculino 2: Femenino

Fecha de nacimiento:/...../.....

Historia clínica N°:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

	SÍ	NO
Paciente mayor de 18 años...../.....		
Liquen plano oral...../.....		
Consentimiento informado escrito antes de participar en el estudio...../.....		

CRITERIOS EXCLUSION

Consumo de fármacos con reacción liquenoide.....

Embarazo o lactancia...../.....

No firmar el consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

¿El paciente ha leído la hoja de “Información al paciente” y ha dado su consentimiento por escrito para participar en el estudio? Sí..... NO.....

El paciente ha recibido la hoja de información general con fecha/...../.....

CÓDIGO PACIENTE LPO-

INICIALES PACIENTE

ENFERMEDADES SISTÉMICAS
MEDICACIÓN
HÁBITOS

Tabaco si Numero cigarrillos / No-----Exfumador

Consumo de Alcohol:>11.5g/día – 0 puntos 1.5 a 11.5 – 1 punto <1.5 – 2 puntos

Corticoides tópicos

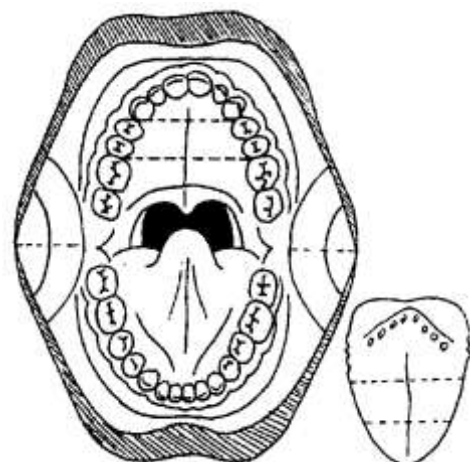
Corticoides sistémicos

Otros tratamientos LPO

1. Tiempo de evolución de la enfermedad:

2. Presencia de lesiones multicéntricas y bilateralidad.

- Localización:
 1. borde rojo
 2. mucosa labial
 3. mucosa yugal
 4. mucosa alveolar
 5. encía
 6. paladar duro
 7. mucosa faucial
 8. lengua dorso
 9. lengua vientre
 10. suelo de boca



- Tipo: LPO:

3. Predominio blanco versus LPO predominio rojo.

INICIALES PACIENTE

Localización	M bucal	Encía	Paladar	Lengua	F Vesti	Suelo b	Labios
Número							
Tamaño							
Forma clin.							
Total :							

4. Síntomatología.

ESCALA VISUAL ANALÓGICA: DOLOR

0 (bien)

(mal) 10

5. Tratamiento recibido para el LPO y si actualmente está en tratamiento.

Se clasificaron las enfermedades autoinmunes según ICD-9 código de Clasificación Internacional de las enfermedades autoinmunes.

Psoriasis	696.0-1
Diabetes mellitus tipo1	250.X1 and 250.X31
Artritis reumatoide(incluye forma juvenil)	714.0, 714.3
Esclerosis Multiple	340.XX
Lupus eritematoso sistémico	710.0
Vitiligo	709.01
Enfermedad de Graves	242.00
Tiroiditis Hashimoto	245.2
Glomerulonefritis crónica	582.XX
Arteritis de células gigantes	446.5
Fibrosis Pulmonar	515.X
Síndrome de Sjögren	710.2
Enfermedad de Addison	255.4
Anemia Hemolítica	283.XX
Purpura trombocitopenica immune	287.31
Esclerosis sistémica	710.1
Cirrosis bilier primaria	571.6
Alopecia areata	704.01
Enfermedad Celiaca	579.
Urticaria crónica	708.XX
Enfermedad de Crohn	555.XX
Colitis ulcerativa	556.XX

CÓDIGO PACIENTE

LPO- Estudio histológico

Características

DEGENERACION HIDROPICA

INFILTRADO INFLAMATORIO

EROSION

ACANTOSIS

PAPILOMATOSIS

ATROFIA

GRANULOSIS

HIPERQUERATOSIS

ORTOQUERATOSIS

PARAQUERATOSIS

CUERPOS DE CIVATTE

Odontograma.

Test de drenaje.

Variables a medir en saliva:

- Peroxidación lipídica: Malonaldehido (MDA).
- Actividad antioxidante total (TAA).

Test OHIP-49 sp Health Impact Profile – Spanish Version

Es un test que permite conocer la calidad de vida de un paciente en relación con su salud oral. Consta de 49 preguntas divididas en 7 dominios diferentes.

Cada pregunta se contesta en función de una escala Liker de puntuación (de 0 a 4 puntos):

- 0 = nunca.
- 1 = casi nunca.
- 2 = ocasionalmente.
- 3 = bastante frecuente.
- 4 = muy frecuente.

Cada uno de los 7 dominios presenta el siguiente posible rango de puntuación:

Puntuación (Nada = 0, Poco = 1, Normal = 2, Bastante = 3, Mucho = 4)	
Limitación funcional	Puntuación
1. ¿Ha tenido dificultades mordiendo algún alimento por problemas con tus dientes, boca o prótesis?	
2. ¿Ha tenido problemas pronunciando alguna palabra por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
3. ¿Ha notado algún diente en mal estado de salud?	
4. ¿Ha sentido que su apariencia ha sido afectada por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
5. ¿Ha sentido que su aliento se ha deteriorado por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
6. ¿Ha sentido que su sensación de sabor ha empeorado por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
7. ¿Ha retenido alimento en sus dientes o prótesis?	
8. ¿Ha sentido que su digestión ha empeorado por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
9. ¿Ha sentido que sus prótesis no se ajustan adecuadamente?	
Dolor físico	
10. ¿Ha tenido molestias o dolor en su boca?	
11. ¿Ha tenido dolor en los maxilares?	
12. ¿Ha tenido dolor de cabeza por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
13. ¿Ha tenido los dientes sensibles, por ejemplo debido a alimentos o líquidos calientes o fríos?	
14. ¿Ha tenido dolor de dientes?	
15. ¿Ha tenido dolor de encías?	
16. ¿Ha encontrado dificultad para comer algún alimento por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
17. ¿Ha tenido áreas dolorosas en su boca?	
18. ¿Ha tenido prótesis inconfortables?	
Disconfort psicológico	
19. ¿Ha estado preocupado por problemas dentales?	
20. ¿Ha estado pendiente de sus dientes, boca o prótesis?	
21. ¿Los problemas dentales le provocan mal estar?	
22. ¿Ha sentido disconfort sobre la apariencia de sus dientes, boca o prótesis?	
23. ¿Se ha sentido tenso/a por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
Incapacidad física	
24. A la hora de hablar ¿tiene usted problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
25. ¿La gente ha malentendido algunas de sus palabras por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	

EVALUACIÓN CLÍNICO PATOLÓGICA Y BIOMARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO EN PACIENTES CON LIQUEN PLANO ORAL.

26. ¿Ha sentido que hay menos sabor en sus alimentos por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
27. ¿Ha sido incapaz de cepillar sus dientes apropiadamente por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
28. ¿Ha tenido que evitar comer algunos alimentos por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
29. ¿Su dieta ha sido insatisfactoria por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
30. ¿Ha sido incapaz de comer con sus prótesis por problemas con ellas?	
31. ¿Ha evitado sonreír por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
32. ¿Ha tenido que interrumpir comidas por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
Incapacidad psicológica	
33. ¿Su sueño ha sido interrumpido por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
34. ¿Ha estado molesto por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
35. ¿Le cuesta relajarse por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
36. ¿Se ha sentido deprimido por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
37. ¿Se ha afectado su concentración por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
38. ¿Ha estado un poco avergonzado por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
Incapacidad social	
39. ¿Ha evitado salir por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
40. ¿Ha sido menos tolerante con su pareja o familia por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
41. ¿Ha tenido problemas relacionándose con otra gente por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
42. ¿Ha estado un poco irritable con otra gente por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
43. ¿Ha tenido dificultades haciendo su trabajo habitual por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
En desventaja	
44. ¿Ha sentido que su salud general ha empeorado por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
45. ¿Ha sufrido cualquier pérdida financiera por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
46. ¿Ha sido incapaz de disfrutar mucho la compañía de otra persona por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
47. ¿Ha sentido que la vida en general es menos satisfactoria por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
48. ¿Ha sido totalmente incapaz de funcionar por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	
49. ¿Ha sido incapaz de trabajar a su capacidad total por problemas con sus dientes, boca o prótesis?	

9.2. ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: “EVALUACIÓN CLÍNICO PATOLÓGICA Y BIOMARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO EN PACIENTES CON LIQUEN PLANO ORAL.

D./ Dña....., de años de edad y con DNI nº.....habiendo entendido en qué consiste el estudio y habiendo leído la hoja de información al paciente que se me ha entregado, estoy suficientemente informado y comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme cuando quiera del estudio, sin tener que dar ningún tipo de explicaciones y sin que esto repercuta en el trato y cuidados posteriores por parte de mi odontólogo.

He sido informado/a de que mis datos personales serán protegidos e incluidos en un fichero que deberá estar sometido a y con las garantías de la ley 15/1999 de 13 de diciembre.

Tomando ello en consideración, OTORGO mi CONSENTIMIENTO y sea utilizada para cubrir los objetivos especificados en el proyecto.

Murcia a de de 20

Fdo. D/Dña

9.3. **ANEXO 3: DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL**

Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la

29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975

35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983

41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989

48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996

52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000

Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM,

Washington 2002

Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM,

Tokio 2004

59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008

A. INTRODUCCIÓN

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables. La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo no debe ser aplicado sin considerar todos los otros párrafos pertinentes.

2. Aunque la Declaración está destinada principalmente a los médicos, la AMM insta a otros participantes en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.

3. El deber del médico es promover y velar por la salud de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

4. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".

5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos. Las poblaciones que están subrepresentadas en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.

6. En investigación médica en seres humanos, el bienestar de la persona que participa en la investigación debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses.

7. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones actuales deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

8. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.

9. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y necesitan protección especial. Estas incluyen a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos y a los que pueden ser vulnerables a coerción o influencia indebida.

10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

B. PRINCIPIOS BÁSICOS PARA TODA INVESTIGACION MÉDICA

11. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación.

12. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

13. Al realizar una investigación médica, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan dañar el medio ambiente.

14. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos debe describirse claramente en un protocolo de investigación. Este debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación. El protocolo debe describir los arreglos para el acceso después del ensayo a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o el acceso a otra atención o beneficios apropiados.

15. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación, a un comité de ética de investigación antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ningún cambio en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité.

16. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la formación y calificaciones científicas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

17. La investigación médica en una población o comunidad con desventajas o vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades y prioridades de salud de esta población o comunidad y si existen posibilidades razonables de que

la población o comunidad, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

18. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y las comunidades que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o comunidades afectadas por la enfermedad que se investiga.

19. Todo ensayo clínico debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.

20. Los médicos no deben participar en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender inmediatamente el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

21. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para la persona que participa en la investigación.

22. La participación de personas competentes en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona competente debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

23. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.

24. En la investigación médica en seres humanos competentes, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posible conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento y todo otro aspecto pertinente de la investigación. La persona potencial

debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada individuo potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente.

25. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, el médico debe pedir normalmente el consentimiento para la recolección, análisis, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación o podría ser una amenaza para su validez. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

26. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.

27. Cuando el individuo potencial sea incapaz, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud de la población representada por el individuo potencial y esta investigación no puede realizarse en personas competentes y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

28. Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incompetente es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado.

29. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

30. Los autores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación de los resultados de su investigación. Los autores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

C. PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACION MEDICA SE COMBINA CON LA ATENCION MÉDICA

31. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.

32. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con la mejor intervención probada existente, excepto en las siguientes circunstancias:

33. El uso de un placebo, o ningún tratamiento, es aceptable en estudios para los que no hay una intervención probada existente.

34. Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, el uso de un placebo es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención que no implique un riesgo, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo o ningún tratamiento. Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

33. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio tienen derecho a ser informados sobre sus resultados y compartir cualquier beneficio, por ejemplo, acceso a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o a otra atención apropiada o beneficios.

34. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe perturbar la relación médico-paciente.

Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas han resultado ineficaces o no existen, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales intervenciones deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.