



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

Eficacia del ácido hialurónico en terapia combinada frente a la monoterapia con corticoides tópicos en el liquen plano oral: impacto en el estrés oxidativo y parámetros salivales

D^a. Rocío Rodríguez Gálvez

2024



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

Eficacia del ácido hialurónico en terapia combinada frente a la monoterapia con corticoides tópicos en el liquen plano oral: impacto en el estrés oxidativo y parámetros salivales

Autor: D^a. Rocío Rodríguez Gálvez

Director/es: D^a. Pía López Jornet y D^a. Asta Tvariionaviciute



**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD
DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022

D./Dña. Rocío Rodríguez Gálvez

doctorando del Programa de Doctorado en

Ciencias de la Salud

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Eficacia del ácido hialurónico en terapia combinada frente a la monoterapia con corticoides tópicos en el liquen plano oral: impacto en el estrés oxidativo y parámetros salivales

y dirigida por,

D./Dña. Pía López Jornet

D./Dña. Asta Tvarijonavičiute

D./Dña.

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:

- *La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- *En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 10 de Septiembre de 2024

Fdo.: Rocío Rodríguez Gálvez

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados	
Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por luchar cada día y su amor incondicional. Su fe en mis habilidades me ha motivado para alcanzar metas que jamás había imaginado.

A mi compañero de vida Miguel, por guiarme y darme la tranquilidad que necesito, apoyándome a cumplir lo que me propongo.

A mi familia y a amigos, por estar siempre aquí, apoyándome en todas mis decisiones pase lo que pase.

Por último, mi más profundo agradecimiento a mis directoras de tesis Dra. Pía López Jornet y Dra. Asta Tvarijonaviciute, por hacer de su pasión un ejercicio de sabiduría compartida y por el inspirador apoyo y cariño que me han transmitido durante este viaje.

Índice

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. LIQUEN PLANO ORAL	2
1.1.1. CONCEPTO	2
1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA	2
1.1.3. ETIOPATOGENIA	3
1.1.4. CLÍNICA	4
1.1.5. DIAGNÓSTICO	11
1.1.6. TRATAMIENTO	13
1.2. REACCIONES LIQUENOIDES	20
1.3. SALIVA	22
1.4. MARCADORES SALIVALES	23
2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	25
2.1. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	26
2.2. OBJETIVOS	27
3. MATERIAL Y MÉTODOS	29
3.1. PACIENTES Y MÉTODO	30
3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	30
3.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	30
3.4. PRODUCTOS DEL ESTUDIO	31
3.5. DISEÑO DEL ESTUDIO	33
3.6. PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS	34
3.7. PLANIFICACIÓN DE VISITAS	40
3.8. RECOGIDA DE MUESTRA SALIVAL	40
3.9. ANÁLISIS DE MARCADORES SALIVALES	41
3.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	43
4. RESULTADOS	44
5. DISCUSIÓN	62
6. CONCLUSIONES	71
7. BIBLIOGRAFÍA	73
8. TRABAJOS RELACIONADOS CON LA TESIS	81
9. ANEXOS	84

GLOSARIO DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

AH: Ácido hialurónico

AT: Acetónido triamcinolona

CUPRAC: Capacidad antioxidante cúprica reductora

CT: Corticoides tópicos

EO: Estrés oxidativo

EVA: Escala visual analógica

FRAP: Capacidad de reducción férrica del plasma

GDC: Gingivitis descamativa crónica

HAD: Escala de Ansiedad-Depresión

LP: Liquen plano

LPO: Liquen plano oral

OHIP: Perfil de impacto de salud oral

PCR: Proteína C reactiva

PROT: Proteínas totales

IFD: Inmunofluorescencia directa

IGA: Inmunoglobulina A

IMC: Índice de masa corporal

IP: Índice de placa

IS: Índice de sangrado

RL: Radicales libres

RLF: Reacción liquenoide por fármacos

ROS: Especies reactivas de oxígeno

SOD: Superóxido dismutasa

TEAC: Capacidad antioxidante equivalente a trolox

TROLOX: Ácido-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcromano-2-carboxílico

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.1 Tratamientos de liquen plano	16
Tabla 1.2 Ensayos clínicos que se ha usado el ácido hialurónico como tratamiento	19
Tabla 1.3 Fármacos sistémicos asociados al desarrollo de RLF	21
Tabla 4.1 Descriptivo grupo control por sexo, edad y hábitos	45
Tabla 4.2 Descriptivo grupos de tratamiento por sexo, edad, hábitos e IMC	46
Tabla 4.3 Medias (DT) y contrastes estadísticos entre grupos en las variables de calidad de vida	48
Tabla 4.4 P-valores de las comparaciones entre el pre y post en cada grupo	49
Tabla 4.5 Medias (DT) y contrastes estadísticos obtenidos mediante ANOVA de dos vías entre grupos en el EVA	50
Tabla 4.6 P-valores, comparando diferentes tiempos con el tiempo basal (pre) en cada grupo	50
Tabla 4.7 Medias (DT) y contrastes estadísticos entre grupos marcadores salivales (1). 53	
Tabla 4.8 Medias (DT) y contrastes estadísticos entre grupos marcadores salivales (2). 54	
Tabla 4.9 P-valores de las comparaciones entre las medidas en cada grupo	55
Tabla 4.10 Descriptivo y comparativo valores de los marcadores basales entre pacientes sanos y con LPO	57
Tabla 4.11 Curvas ROC de los marcadores salivales	58
Tabla 4.12 Punto de corte e índices de validez diagnóstica	60
Tabla 4.13 Pacientes según diagnóstico del marcador vs. Referencia	61

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1 Liquen plano localizado en mucosa yugal	4
Figura 1.2 Clasificación de LPO	5
Figura 1.3 Liquen plano oral rojo forma erosiva	6
Figura 1.4 Ciclo de la higiene oral en gingivitis descamativa crónica	9
Figura 1.5 Gingivitis descamativa crónica en maxilar	10
Figura 1.6 Gingivitis descamativa crónica en arcada inferior	10
Figura 1.7 Criterios clínicos del liquen plano oral	12
Figura 1.8 Criterios histológicos del liquen plano oral	13
Figura 1.9 Esquema de protocolo de tratamiento	18
Figura 3.1 Tratamiento del ensayo clínico	31
Figura 3.2 Bote del producto	32
Figura 3.3 Diagrama de flujo (PRISMA)	34
Figura 3.4 Recogida de muestra de saliva	38
Figura 4.1 Evolución puntuaciones calidad de vida según tratamiento	49
Figura 4.2 Evolución puntuación EVA según tratamiento	51
Figura 4.3 Evolución valores marcadores según tratamiento	56
Figura 4.4 Curvas ROC marcadores salivales	59

Resumen

Objetivos: En este estudio se evaluó la eficacia del ácido hialurónico en terapia combinada con corticoides tópicos en pacientes con liquen plano oral y analizó los marcadores salivales y estrés oxidativo.

Métodos: Se diseñó un estudio controlado, aleatorizado y a doble ciego, de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y aprobado por la Comisión de Bioética de la Universidad de Murcia. Se han incluido un total de 95 pacientes con edades comprendidas entre 18 y 90 años. De ellos, 35 pacientes sanos (grupo control). Los 60 pacientes restantes, diagnosticados de liquen plano oral (grupo test).

Los pacientes del grupo test se han dividido en 3 grupos (20 pacientes por grupo) de forma aleatoria y se les ha administrado el siguiente tratamiento según el grupo:

- Grupo 1: Acetónido triamcinolona 0.2% + ácido hialurónico 0.1% en orabase (AT + AH)
- Grupo 2: Acetónido triamcinolona 0.2% en orabase (AT)
- Grupo 3: Ácido hialurónico 0.1% en orabase (AH)

El tratamiento se ha administrado 2 veces al día en la zona afectada durante 1 mes en los tres grupos. Se completaron todos los test realizados, Thongrasom, Arduino, OHIP-14, HAD, recogida de muestra salival, cuestionario de satisfacción y tartrectomía.

Resultados: La calidad de vida mejora significativamente independientemente del tratamiento que se utilice. Tanto el AH y AT o monoterapia mejoró todas las variables e índices de calidad de vida Thongransom y EVA respecto a la sintomatología y la calidad de vida OHIP 14.

Se tomaron muestras salivales de los pacientes con LPO el primer día antes de hacer la tartrectomía y también después de realizar el tratamiento (1 mes). La tercera muestra salival fue al mes. Los resultados fueron que los marcadores SOD, GSH, CUPRAC, FRAP, TEAC, AOPP, ADA y alfa amilasa tuvieron un cambio significativo a lo largo del ensayo, independientemente del grupo de tratamiento.

Se ha observado que los pacientes con liquen plano oral presentan los marcadores salivales CUPRAC, FRAP; TEAC, AOPP, alfa amilasa e IGA podrían tener capacidad discriminativa para diagnosticar el liquen plano oral frente a los pacientes sanos.

Conclusiones: Los resultados del presente estudio sugieren que los tres protocolos de aplicación usados mejoran la calidad de vida de los pacientes y fueron efectivos para tratar el LPO sintomático. Además, CUPRAC, FRAP, TEAC, AOPP, alfa amilasa e IGA podrían ser de utilidad en el diagnóstico de LPO.

Palabras clave: liquen plano oral, acetónido triamcinolona, ácido hialurónico, marcadores salivales, saliva, estrés oxidativo.

Summary

Objectives: This study evaluated the effectiveness of hyaluronic acid in combined therapy with topical corticosteroids in patients with oral lichen planus and analyzed salivary markers and oxidative stress.

Methods: A controlled, randomized and double-blind study was designed, in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and approved by the Bioethics Commission of the University of Murcia. A total of 95 patients with ages between 18 and 90 years have been included. Of them, 35 healthy patients (control group). The remaining 60 patients, diagnosed with oral lichen planus (test group).

The patients in the test group have been divided into 3 groups (20 patients per group) at random and the following treatment has been administered according to the group:

- Group 1: Triamcinolone acetonide 0.2% + hyaluronic acid 0.1% in orabase (AT + HA)
- Group 2: Triamcinolone acetonide 0.2% in orabase (AT)
- Group 3: Hyaluronic acid 0.1% in orabase (HA)

In all cases, the treatment was administered twice daily to the affected area for 1 month. All the tests carried out were completed, Thongrasom, Arduino, OHIP-14, HAD, saliva sample collection, satisfaction questionnaire and tartrectomy.

Results: Quality of life improved significantly regardless of the treatment used as all variables and quality of life indices showed statistically significant improvement.

Salivary samples were taken from patients with OLP on the first day before performing the tartrectomy and also after performing the treatment. The third saliva sample was collected after one month. The results were that the markers SOD, GSH, CUPRAC, FRAP, TEAC, AOPP, ADA and alpha amylase had a significant change throughout the trial, regardless of the treatment group.

It has been observed that patients with oral lichen planus present the salivary markers CUPRAC, FRAP; TEAC, AOPP, alpha amylase and IGA could have discriminative capacity to diagnose oral lichen planus compared to healthy patients.

Conclusions: The results of the present study suggest that the three application protocols used improved the quality of life of patients and were effective in treating symptomatic OLP. In addition, CUPRAC, FRAP, TEAC, AOPP, alpha amylase and IGA could be useful in the diagnosis of OLP.

Keywords: oral lichen planus, triamcinolone acetonide, hyaluronic acid, salivary markers, saliva, oxidative stress.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. LIQUEN PLANO ORAL

1.1.1. CONCEPTO

El liquen plano es un trastorno inflamatorio crónico mucocutáneo, es considerado una enfermedad autoinmune y puede presentarse en diferentes zonas del cuerpo como puede ser la piel, las uñas, cuero cabelludo, la cavidad oral y otras mucosas. Las manifestaciones más comunes de esta enfermedad son cutáneas y orales (Shklar, 1972). Wickham en 1895 fue quién describió las estrías blancas reticulares y por esa razón se llaman estrías de Wickham, una de las maneras en las que se presenta el liquen plano oral (Wickham LF., 1895).

La evolución de la enfermedad es de larga duración y cursa con periodos de remisión y exacerbación. Su etiología es desconocida, aunque hay varios factores que pueden interferir en la aparición de la patología. Se presenta en distintas variantes y formas clínicas que veremos a continuación.

Es una lesión potencialmente maligna, en torno a un 1.1% (Van der Meij y Van der Waal, 2003), sobre todo, las formas erosivas.

1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA

El liquen plano oral afecta al 0.5-2.2% de la población adulta siendo para muchos la enfermedad no infecciosa oral más frecuente (Scully y Carrozzo, 2008) (Scully y Porter, 1997). Sobre todo, se presenta en mujeres (en proporción 2:1) en edades comprendidas de 35 a 55 años, siendo poco frecuente en jóvenes y niños. Y lo padecen, mayormente, personas de piel blanca (Cerero Lapiedra, 1992) (De Sousa y Rosa, 2008). Europa es el continente más afectado con una prevalencia de 1,32% y la India la zona con menor afectación con una prevalencia de 0,49% (Bagán y cols., 2021). El liquen plano se presenta de forma más frecuente en la cavidad oral. (Sharma y cols., 2008).

Debido a que la enfermedad a veces se presenta de forma asintomática, hay pacientes sin diagnosticar, por ello, muchos autores barajan la posibilidad de que el LPO es más frecuente en la población de lo que reflejan las estadísticas (Cerero Lapiedra, 1992).

1.1.3. ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia es desconocida, sin embargo, hay ciertos factores implicados en la enfermedad que vamos a nombrar a continuación. Todo apunta a que se relaciona con una agresión autoinmune mediada por linfocitos de tipo T.

- Factores genéticos o hereditarios.
- Factores inmunológicos, hay ciertas enfermedades autoinmunes como puede ser el lupus eritematoso, la miastenia gravis, la esclerodermia o el síndrome de Sjögren que pueden tener repercusión sistémica (Fenoll y cols., 2004).

Parece que hay dos fases de carácter inmunológico implicadas:

- Fase de inducción y proliferación: en personas genéticamente predispuestas, debido a factores internos y externos de las células se desencadena una reacción de hipersensibilidad. Los queratinocitos quedan sensibilizados debido al contacto con drogas, virus del papiloma humano, virus del herpes y actúan como transductores e inducen a la producción de citoquinas, responsables de iniciar el proceso inflamatorio.
 - Fase de retención y efectora: Se retienen y activan los linfocitos CD8 citotóxicos unidos a los queratinocitos. Los efectos secundarios de esta reacción en cadena se produce hiperqueratosis y/o atrofia.
- Factores ambientales que agravan las lesiones, agentes que irritan la mucosa, la placa dental (Gorsky y cols., 2004).
 - Factores de ámbito emocional como la ansiedad (el 55% de los casos), el estrés (el 35%) o depresión (30%) (Bagán y cols., 2021).

Mediación de células T

Es un trastorno autoinmune en los que están involucrados los linfocitos CD8 citotóxicos que atacan a las células epiteliales y tienen una respuesta autoinmune anormal mediada por células T. Las células T actúan de forma agresiva en las células de la capa basal de la mucosa. Esta agresión es dirigida hacia antígenos extraños o autoantígenos modificados.

Todo esto se sustenta debido a la asociación que hay entre el LPO y otras enfermedades de origen autoinmune como puede ser la enfermedad tiroidea, la celiaquía o la artritis.

1.1.4. CLÍNICA

La mayoría de los casos no presentan sintomatología, sin embargo, en el caso del liquen plano oral erosivo. Los síntomas más comunes son: sensación de ardor, molestias a los cambios de temperatura, escozor al tomar alimentos muy picantes, se compromete el mantenimiento adecuado de la higiene oral, ya que el roce con las cerdas del cepillo produce molestias.

De hecho, según la forma de manifestación que presente el liquen plano oral puede cursar con una sintomatología u otra, los pacientes con lesiones reticulares suelen ser asintomáticos, sin embargo, el atrófico o erosivo se asocia con síntomas como la sensación de ardor y puede cursar con dolor.

El LPO suele presentarse con lesiones crónicas multicéntricas y bilaterales, incluso pueden cambiar de aspecto, forma y localización. Normalmente no desaparecen, pueden mejorar o disminuir, pero no desaparecer. Las formas erosivas y atróficas son las que suelen cursar con periodos de exacerbación aumentando. Las formas más evidentes que pueden cursar sin sintomatología son las estrías (estrías de Wickham) o placas. (Scully y Carrozzo, 2008)



Figura 1.1 Liquen plano localizado en mucosa yugal (estrías de Wickham)

Las localizaciones de las mucosas se pueden presentar en distintas zonas como: la mucosa masticatoria, dorso lingual, mucosa de revestimiento, y borde o bermellón de los labios (Mignogna y cols., 2007).

Las localizaciones más frecuentes son: (Bagán y cols., 2012)

- Mucosa yugal 90%
- Lengua 50%
- Encías 27%
- Bermellón de los labios 17%
- Paladar 8%
- Suelo de la boca 3%

Según el criterio de Bagán y colaboradores (Bagán y cols., 2012) (Figura 1.2) las lesiones orales del liquen plano oral se clasifican:



Figura 1.2 Clasificación de LPO (Bagán y cols., 2012)

Liquen plano oral blanco:

- Forma reticular

La manifestación reticular es la forma más frecuente también llamado como estrías de Wickham, son unas líneas finas, blancas y que sobresalen un poco. A veces se rodea con bordes ligeramente eritematosos (Mollaoglu, 2000).

- Forma en placa

Se presentan en forma de parches blancos que no se desprenden con una gasa, también sobresalen al igual que el reticular. Es necesario un buen diagnóstico diferencial ya que hay lesiones con aspecto similar como la leucoplasia y podrían confundirse. Normalmente suelen ser asintomáticas.

Liquen plano oral rojo:

- Atrófico

Color rojo intenso, es debido a la inflamación presente en los vasos sanguíneos de la zona, las áreas no están definidas.

- Erosivo

Se debe a la ruptura del epitelio por lo que puede ocasionar úlceras crónicas que se pueden agravar con distintos factores. Es calificada como la segunda forma más frecuente del liquen plano oral (Bermejo-Fenoll y cols., 2010).



Figura 1.3 Liquen plano oral rojo forma erosiva

GINGIVITIS DESCAMATIVA CRÓNICA

La GD es una entidad clínica caracterizada por descamación epitelial asociada a eritema, erosiones y ulceraciones de la región marginal y/o encía adherida. Puede variar en extensión y afectar solo al sector vestibular anterior o al posterior, aunque también se presenta de forma generalizada. La gravedad de los casos puede ser leve o severa, en función de la sintomatología que presenta el paciente.

Las lesiones de liquen plano oral que afectan a la encía de forma eritematosa se conocen como gingivitis descamativa crónica. Puede afectar tanto a la encía libre como a la adherida, con un eritema brillante y suelen cursar con descamación (Sciuca y cols., 2022). La GDC es una alteración gingival no asociada a placa.

Ante cualquier agente traumático suele sangrar y es primordial hacer un diagnóstico diferencial del liquen plano oral con otras enfermedades como el penfigoide, pénfigo, enfermedad lineal por Ig A y gingivitis (Gordon y Daley, 1997). Ya que estas enfermedades también suelen estar acompañadas de gingivitis descamativa crónica, pero si hay otras lesiones de liquen plano en otras localizaciones y manifestaciones reticulares suelen estar asociadas a este.

El diagnóstico diferencial es de vital importancia ya que algunas condiciones sistémicas son leves, pero hay otras más comprometidas. Tienen apariencia similar de forma clínica, pero el abordaje terapéutico y el pronóstico es diferente en comparación con otras enfermedades.

La GDC puede estar provocada por diferentes procesos patológicos: (Maderal y cols., 2018)

- El liquen plano oral (75%)
- Penfigoide cicatricial (9%)
- Pénfigo vulgar (4%)

- Otras etiologías podrían incluir en menor medida: eritema multiforme, enfermedad de injerto contra huésped, pénfigo paraneoplásico y epidermolísis bullosa adquirida.
- Posibles factores iniciadores o que pueden exacerbar la GDC puede ser por dermatitis de contacto irritante y alérgica, los enjuagues bucales, las pastas dentales, materiales dentales y medicamentos.

Debido al dolor y malestar de los síntomas, la higiene bucal disminuye y puede provocar sangrado de encías, acúmulo de placa, pudiendo desencadenar en un problema periodontal, agravando la forma clínica de la GDC (Brennan y cols., 2022).

Los microorganismos presentes alrededor del diente y la encía producen la liberación de citocinas proinflamatorias, ello conlleva, la pérdida de inserción periodontal, destrucción ósea y pueden estar implicadas en el LPO y GDC.

Por lo tanto, muchos pacientes con GDC desarrollan problemas periodontales asociados a placa debido a su déficit de higiene oral, ya que el cepillado resulta doloroso, se acumula placa que podría ser el evento iniciador de la enfermedad. Los pacientes con esta patología suelen no estar controlados de gingivitis inflamatoria asociada a placa. Suelen tener un diagnóstico tardío, porque primero se les intenta tratar la gingivitis asociada a placa, pero no mejoran ni el color, ni el aspecto, ni los síntomas de la encía. Son tratados erróneamente con antibióticos y antifúngicos.

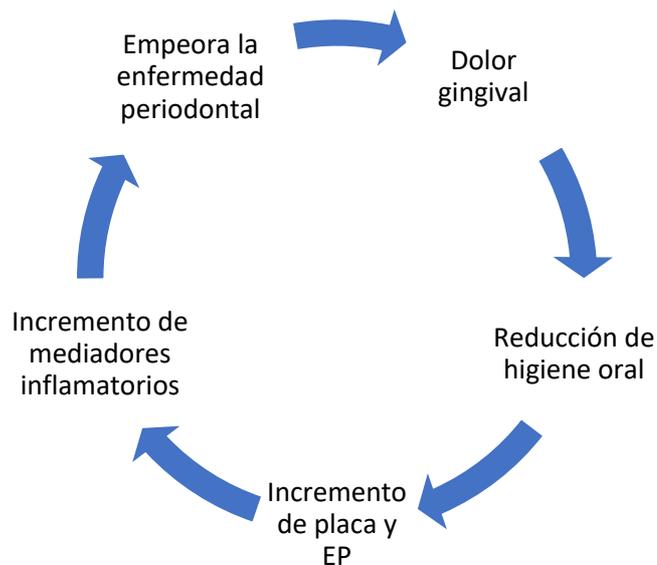


Figura 1.4 Ciclo de la higiene oral en gingivitis descamativa crónica

En definitiva, la GDC puede afectar de forma negativa en el desarrollo y progresión de las enfermedades periodontales, ya sea de forma indirecta o directa. De forma indirecta, cuando los síntomas se presentan con dolor, existe una disminución de las técnicas de higiene oral dando como resultado a una mayor cantidad de placa. Y de forma directa, ya que la patogénesis de las enfermedades mucocutáneas asociadas a la GDC y la enfermedad periodontal asociada a placa actúan con los mismos mecanismos inmunoinflamatorios, por lo que es posible pensar que exista una interacción entre los mismos que potencie su reacción (Karagoz y cols., 2016).

CLASIFICACIÓN

Según la afectación clínica se pueden clasificar en dos tipos:

- Formas leves

Lesiones gingivales eritematosas, en ocasiones, con descamación leve sin ulceración. Se asocia con malestar a la ingestión de comidas picantes o con determinados productos de higiene oral como pasta dental y colutorios (Brennan y cols., 2022) (Stoopler y cols., 2003).

- Formas severas

Lesiones eritematosas, descamación y cursan con úlceras, ampollas, erosiones. Posible presencia de lesiones espontáneas que cursan con dolor y afectan a la encía libre y adherida. Dificultad en la alimentación e higiene bucal, por lo que empeora el estado periodontal de los pacientes (Brennan y cols., 2022) (Stoopler y cols., 2003).



Figura 1.5 Gingivitis descamativa crónica en maxilar

DIAGNÓSTICO

- Historia clínica completa, para saber la progresión de la GDC. Preguntar por enfermedades asociadas, alergias, hipersensibilidad, traumas o tartrectomía previa. Puede darnos información muy útil si hacemos una completa anamnesis.
- Examen intraoral en busca de lesiones que pueda ayudar al diagnóstico.



Figura 1.6 Gingivitis descamativa crónica en arcada inferior

- Examen extraoral para evaluar las posibles lesiones en otras localizaciones, el liquen plano puede tener afectaciones como manos, pies y uñas.
- Histopatología y evaluación inmunológica: elección del área afectada para realizar la biopsia. Una muestra se destina para hacer un análisis histopatológico y otras para IFD (Lo Russo y cols., 2008) (Endo y cols., 2018).

Según Lakshmanan es adecuado realizar 3 biopsias, una de ellas de mucosa normal, otra con tejido perilesional afectado, destinadas a IFD y otra muestra que haya tejido afectado y sano (Suresh y Neiders, 2012).

Se suele tratar la enfermedad a la que va asociada, es decir, si es debida al liquen plano oral, recomiendan los tratamientos dichos anteriormente, el gold estándar son los corticoides, pero se están barajando el uso de nuevas opciones clínicas como el ácido hialurónico que carece de efectos secundarios. En el estudio de González-Serrano J. y colaboradores se ha tratado con gel de propóleo y nanovitaminas C y E, ha dado buenos resultados y ningún efecto adverso, aunque se necesitan más estudios al respecto (Brennan y cols., 2022).

En algunas ocasiones, se usa una férula para que la aplicación sea más sencilla y esté en contacto directo con las lesiones (Fenoll y cols., 2004)(Gonzalez-Moles y cols., 2003).

1.1.5. DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico del LPO debemos empezar por una completa anamnesis, haciendo especial alusión a la medicación, enfermedades de origen autoinmune, antecedentes familiares, alergias y otras manifestaciones extraorales. Los síntomas que presenta el paciente son: sensación de ardor, escozor, quemazón y sangrado espontáneo.

Se enumeran unos criterios clínicos e histopatológicos, se considera que el diagnóstico completo es la combinación de ambos (Fenoll y cols., 2004).

Criterios clínicos (figura 1.7):

Por lo tanto, hay un diagnóstico clínico:

- Observar la presencia de lesiones bilaterales, suelen ser simétricas.
- Pueden ser lesiones blancas con patrón reticular y elevadas o lesiones rojas erosivas y atróficas.

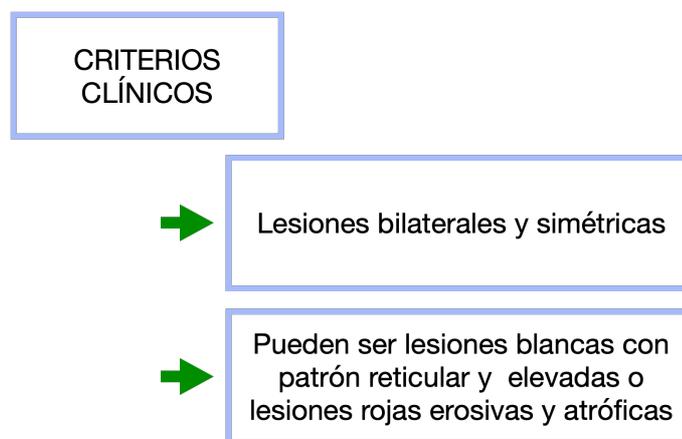


Figura 1.7 Criterios clínicos del liquen plano oral

Criterios histopatológicos (figura 1.8):

El diagnóstico histopatológico, tomando la biopsia del paciente, los criterios son los siguientes:

- Predominante infiltrado celular con banda definida en la superficie del tejido conectivo.
- Signos de degeneración hidrópica del estrato basal.
- Ausencia de displasia epitelial.

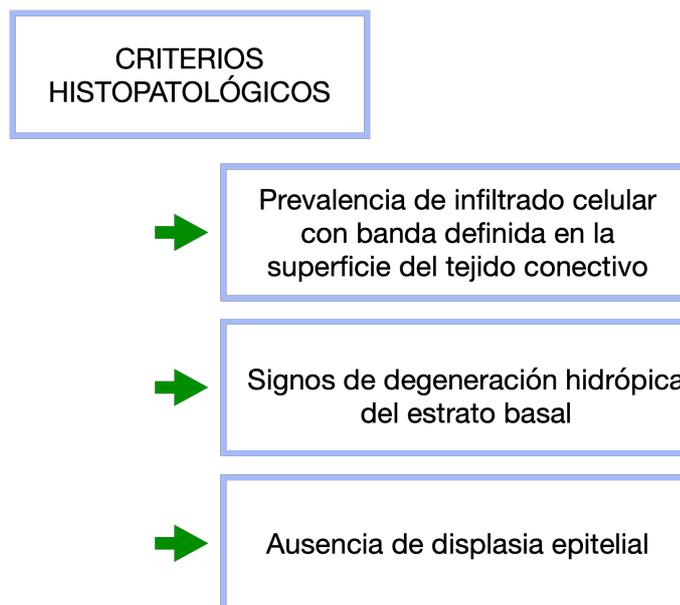


Figura 1.8 Criterios histológicos del liquen plano oral

Es importante hacer un diagnóstico diferencial con otras lesiones presentes en la cavidad oral como puede ser la candidiasis, quemaduras, pénfigo, penfigoide, dermatitis herpetiforme, leucoplasia e hiperqueratosis.

Actualmente, existen criterios diagnósticos que apuestan por una nueva clasificación basada en la definición de liquen plano oral de la OMS, incluyendo criterios clínicos e histopatológicos (Van der Meij y Van der Waal, 2003).

1.1.6. TRATAMIENTO

No hay un tratamiento definitivo del LPO, el objetivo del plan de tratamiento es el alivio o desaparición de los síntomas y la reducción de las lesiones. Los corticoides siguen siendo el tratamiento de elección (Lodi y cols., 2020). El principal problema de las terapias actuales son los efectos secundarios y recurrencia de la fase sintomática.

Debido a la recurrencia del liquen plano oral, estos síntomas vuelven a aparecer. Todavía no existe ningún tratamiento curativo. Los tratamientos se enfocan en tener efecto en los signos y síntomas para aliviar el brote.

En primer lugar, la eliminación de los posibles factores locales implicados como pueden ser los factores mecánicos y físicos. Por ejemplo, pulir aristas, obturaciones desbordantes, ajustar prótesis, mejorar higiene, eliminar placa dental, posibles alergias a materiales, eliminación de tabaco y alcohol. El control de la placa dental es un factor determinante, ya que una correcta higiene oral conlleva tener una adecuada salud periodontal. (Nunes y cols., 2022).

Algunos fármacos pueden producir reacciones liquenoides, si se sospecha de ello, la eliminación o cambio de la medicación, podría ser fundamental en la desaparición de las lesiones. Por último, no se debe descuidar el control de enfermedades como la ansiedad, el estrés o la hipertensión.

El tratamiento convencional del liquen plano oral son los corticoides tópicos, los más usados 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%

Cualquiera de estos tratamientos se puede presentar en gel orabase y aplicar directamente en la lesión, muy utilizado en lesiones localizadas o en suspensión acuosa en lesiones más extensas.

Si el paciente no responde al tratamiento de corticoides tópicos, se valora la opción de usar corticoides sistémicos. Se aconseja, sobre todo, en lesiones extensas y cuando se presenta en otras mucosas.

La prednisona 1-1.5mg/kg en una única dosis diaria y a primera hora por la mañana, es una alternativa. La duración del tratamiento es de 2 a 3 semanas y luego días alternos disminuyendo progresivamente.

Se puede usar corticoides intralesionales, en lesiones que no responden a los tratamientos, se inyectan en perilesionalmente preparados de acetónido triamcinolona (30mg) o acetato de betametasona (6mg) una vez a la semana durante 2-4 semanas (Fenoll y cols., 2004).

Por último, las terapias inmunosupresoras controlan el eritema, la ulceración y los síntomas. La ciclosporina tópica es un fármaco inmunosupresor que se usa en pacientes que no obtienen mejoría con corticoides tópicos. La administración de forma tópica presenta una absorción sistémica baja (García-Pola Vallejo y García Martín, 2008).

Otros autores como Dario Didona y cols. (Didona y cols., 2022) hablan de que en las lesiones de LPO reticular se tratan con corticoides tópicos o tacrólimus 0.1%, pero en las lesiones de LPO erosivo son útiles otros tipos de terapias como la inyección intralesional de triamcinolona y en formas más graves otros tratamientos sistémicos como la hidroxicloroquina, la cual, se ha utilizado contra la malaria y en diferentes enfermedades de piel. El metotrexato es un antimetabolito de folato que inhibe la síntesis, reparación y replicación celular, el apremilast es un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 4 y se usa en el tratamiento de psoriasis. Se concluyó que fue eficaz en algunos pacientes y la azatioprina se usa en algunas enfermedades de la piel como el pénfigo.

El metotrexato es el único agente inmunosupresor respaldado científicamente en la eficacia del LPO (Louisy y cols., 2024).

En 2017 García-Pola M. y colaboradores proponen un protocolo de actuación ante las lesiones de liquen plano oral erosivo (García-Pola Vallejo y cols., 2017) se comienza tratando con inyección de betametasona o inyección de triamcinolona, si no se resuelve, se optaría por otro tratamiento como el propionato de clobetasol combinado con un antifúngico o clorhexidina, en el caso de que no se obtuvieran los efectos deseados, se usaría tacrólimus al 0.1%, pimecrólimus 1% o prednisona.

El autor Wu y cols. en la revisión sistemática realizada en 2024 presenta los inhibidores tópicos de la fosfatasa de calcio como la segunda forma de terapia más asequible y eficiente después de los corticoides tópicos, ya que las sesiones de PDT son más caras (Wu y cols., 2024).

En una revisión sistemática de H. Husein-El Ahmed y cols. realizada en 2019 (Husein-El Ahmed y cols, 2019) analizaron 21 tratamientos (tabla 1.1) para el liquen plano en los que evaluó según su calidad de la evidencia y los que tenían la mayor evidencia son los corticoides tópicos y los inhibidores de la calcineurina (tacrólimus y pimecrólimus). Los corticoides orales los calificó como moderados.

Tabla 1.1 Tratamientos de liquen plano

	Nº de ensayos clínicos	Calidad de la evidencia
Corticoides tópicos	13	<u>Alta</u>
Corticoides orales	5	Moderada
Inhibidores de la calcineurina		
- Tacrólimus	17	<u>Alta</u>
- Pimecrólimus	6	<u>Alta</u>
Retinoides orales		
- Acitretina	1	Muy baja
- Alitretinoína	0	Muy baja
Retinoides tópicos		
- Tretinoína	3	Baja
- Isotretinoína	1	Muy baja
Fototerapia	4	Baja
Metotrexato	3	Baja
Ciclosporina	4	Baja
Micofenolato mofetilo	0	Muy baja
Hidroxicloroquina	0	Muy baja
Dapsona	1	Muy baja

Enoxaparina sódica	1	Muy baja
Antifúngicos		
- Griseofulvina	2	Muy baja
- Itraconazol	0	Muy baja
Metronidazol	1	Muy baja
Derivados tópicos de la vitamina D		
- Calcipotriol	1	Muy baja
- Tazaroteno	1	Muy baja
Productos biológicos		
- Etanercept	0	Muy baja
- Adalimumab	0	Muy baja
Apremilast	0	Muy baja
Azatioprina	0	Muy baja
Sulfasalazina	1	Muy baja
Talidomida	1	Muy baja
Miscelánea		
- Fenitoína	0	Muy baja
- Ciclofosfamida	0	Muy baja
Total	66	

Fuente: Revisión sistemática de H.Husein-Alhamed y cols. (Husein-ElAhmed y cols., 2019)

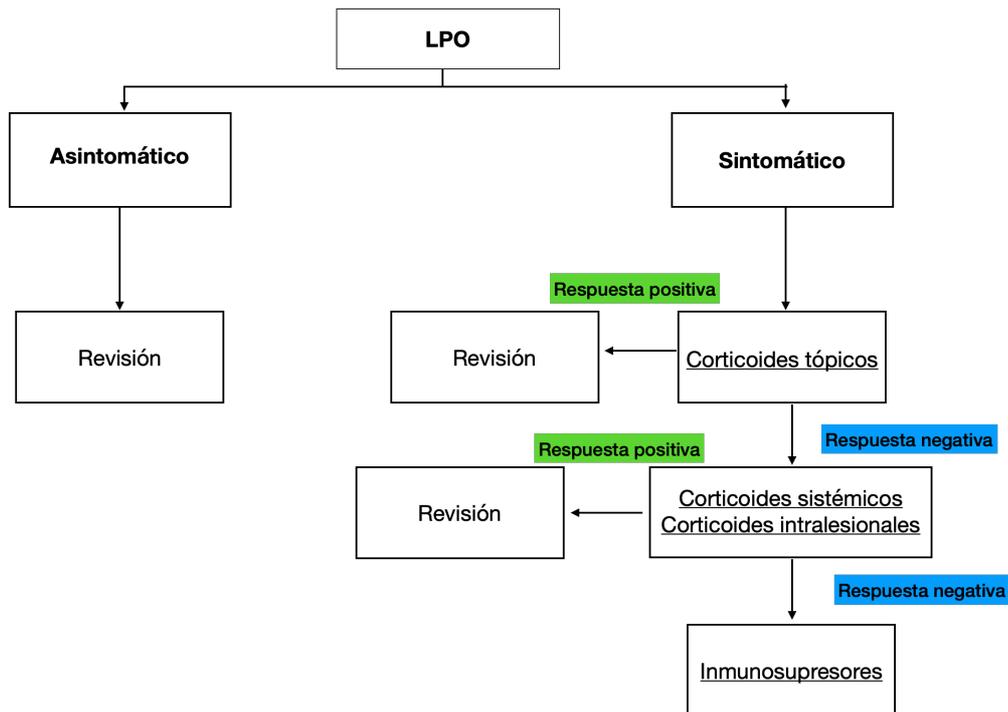


Figura 1.9 Esquema de protocolo de tratamiento (Fenoll et al., 2004)

El ácido hialurónico ofrece ventajas frente a los corticoides tópicos, pues es seguro y se puede usar en embarazadas. En ocasiones, se recomiendan antimicóticos tópicos combinado con el tratamiento de corticoides tópicos, ya que hay predisposición a la candidiasis. Con el AH no tendríamos este inconveniente, destacan entre sus propiedades: funciones en la señalización celular, la morfogénesis, hidratación de los tejidos, lubricación, curación de la herida y la proliferación celular.

En el ensayo clínico de Polizzi (Polizzi y cols., 2023) utilizó dos grupos de tratamientos, uno de tracólimus y otro de ácido hialurónico, ambos tratamientos fueron eficaces y se obtuvo mejoría de los signos y síntomas.

En el ensayo de Youssef (Dental y cols., 2019) se usaron dos grupos, uno de ellos tratados con corticoides tópicos y otros con ácido hialurónico. Los resultados concluyeron que la aplicación tópica de AH al 0.2% parece ser significativamente más eficaz.

En el ensayo de Sheety (Shetty y cols., 2016) se trabajó con dos grupos, el primero fue tratado con AH y el segundo con placebo. El AH redujo los síntomas, sensación de ardor, eritema y tamaño de las lesiones en comparación con el grupo control tratado con placebo.

Tabla 1.2 Ensayos clínicos en los que se ha usado el ácido hialurónico como tratamiento

AUTOR	TRATAMIENTOS	DURACIÓN	Nº PACIENTES	SEXO Y EDAD	CONCLUSIONES
Polizzi y cols.	Grupo I: Tracólimus Grupo II: Enjuague de AH	3 meses	Nº total = 38 Trocálimus = 19 AH = 19	17:21 65 años	Ambos tratamientos fueron eficaces
Ahmed S. Hashem y cols.	Grupo I: Preparación tópica de TA 0.1% Grupo II: Preparación tópica de AH 0.2%	28 días	Nº = 40 TA = 20 AH = 20	TA = 9:11 54,34 años AH = 8:12 55, 87 años	El AH es eficaz para reducir el dolor y los signos
Santonocito y cols.	Grupo I: Clobetasol gel oral 0.05% Grupo II: Enjuague bucal antiinflamatorio con AH	3 meses	Nº total = 38 Clobetasol = 18 AH = 20	Clobetasol = 8:10 66.55 años AH = 10:10 62.5 años	El clobetasol parece ser el tratamiento de primera elección
Youssef y cols.	Grupo I: Corticoide tópico Grupo II: AH	28 días	Nº total = 20 Corticoide = 10 AH = 10	35 años	El AH es significativamente más eficaz
Buckmann y cols.	Grupo I: AH 0.2% Grupo II: placebo	6 semanas	Nº total = 9 AH = 7 Placebo = 2	8:1 48 años	En índice de placa es más eficaz el AH, pero en otros parámetros no fueron significativos
Sheety y cols.	Grupo I: AH 0.2% orabase Grupo II: Placebo	28 días	Nº total = 50 AH = 25 Placebo = 25	AH = 13:12 19-75 años Placebo = 11:14 26-70 años	El AH redujo los síntomas, sensación de ardor, eritema y tamaño de las lesiones

Se han investigado la eficacia de otros productos como la camomila, por sus efectos antiinflamatorios y antioxidantes, además, carece de efectos secundarios. Se ha demostrado que es eficaz para tratar enfermedades orales como la mucositis (Braga y cols., 2015).

Actualmente, no hay un tratamiento definitivo para el liquen plano oral. Hay diversas opciones terapéuticas dependiendo de la gravedad y la sintomatología. El tratamiento de elección suelen ser los corticoides tópicos, son seguros y eficaces, pero pueden tener efectos secundarios como candidiasis, ardor, escozor y sensación de mal sabor. Otros tratamientos pueden ser el Rivelin® (parche mucoadhesivo de clobetasol) (Brennan y cols., 2022), que ha demostrado un resultado bueno en comparación con el placebo en el estudio de Brennan. Otra alternativa, es el ácido hialurónico es antiinflamatorio y antiadámico, estimula la angiogénesis, humedece heridas, reduce la exudación, posee propiedades vasoprotectoras y promueve la regeneración de los tejidos. Se usa en otros campos de la odontología como en cirugía o periodoncia (Wu y cols., 2024). El AH es comparable al acetónido triamcinolona para reducir el tamaño de las lesiones (Hashem y cols., 2019).

Cabe destacar la importancia de tener un control periódico de los pacientes con LPO, debido a que es considerado un trastorno potencialmente maligno, en el 1,1% de los casos puede haber transformación (González-Moles y cols., 2019).

Es aconsejable enfocar el LPO de forma multidisciplinar, considerando el factor psicológico fundamental en esta patología. Los trastornos en el estado de ánimo pueden ser factores predisponentes en la aparición y amplificación de la enfermedad, sobre todo, en pacientes con depresión, ansiedad y estrés. Los especialistas deben adaptar los tratamientos farmacológicos y psicológicos de los pacientes (Wu y cols., 2024). Aunque habría que determinar si este tipo de trastornos son consecuencia del diagnóstico del LPO o el LPO es una consecuencia de los problemas psicológicos (Pires y cols., 2023).

1.2. REACCIONES LIQUENOIDES

Hay ciertas lesiones que comparten características clínicas con el liquen plano oral, suelen presentarse lesiones reticulares blancas en menor medida y lesiones eritematosas o erosivas. Hay diferentes grupos dentro de las reacciones liquenoides.

1.2.1. Reacciones liquenoides por contacto con materiales de restauración dental

Se presentan por tener estrecha relación con materiales dentales, suele ocurrir, sobre todo, con la amalgama de plata. Estamos hablando de reacciones de hipersensibilidad retardada y pueden aparecer transcurridos varios años o meses después del contacto. El mercurio es el metal que puede producir más reacciones en comparación con los otros metales que componen la amalgama de plata. Comparte características con el liquen plano oral, ya que presenta lesiones blancas, en ocasiones con zonas eritematosas, aunque se trata de lesiones unilaterales y localizadas en las zonas posteriores de la mucosa yugal y bordes laterales de la lengua, cerca de la restauración.

Por lo que para saber si se trata de una reacción liquenoide, la prueba definitiva es que se resuelve la lesión una vez que se remueve la amalgama de plata. Debido al desuso de este material, las reacciones liquenoides de este tipo están descendiendo (Bagán y cols., 2021).

1.2.2. Reacciones liquenoides por fármacos

Son lesiones que se parecen al liquen plano oral y se relacionan con el consumo de fármacos. Los fármacos que parecen estar relacionados con estas lesiones son los que aparecen en la tabla 1.3. se señala en negrita los fármacos más comunes (Bagán y cols., 2021).

Tabla 1.3 Fármacos sistémicos asociados al desarrollo de RLF

Fármacos sistémicos asociados al desarrollo de RLF
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)
Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
Hipoglucemiantes (metformina)
Penicilina
Beta-bloqueantes

Metildopa
Quinina
Quinidina
Diuréticos (hidroclorotiazida)
Antifúngicos (ketoconazol)
Anticonvulsiantes (carbamazepina)
Inmunomodulares (sales de oro)
Sulfasalazina
Litio
Inhibidores TNF-alfa (infiximab y adalimumab)
IFN-alfa
Inmunoterápicos en la terapia oncológica (Imatinib , anti-PD1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4)

Fuente: Libro Medicina y Patología Bucal (Bagán y cols., 2021)

1.3. SALIVA

La saliva es un fluido complejo procedente de las glándulas salivales mayores en mayor porcentaje (93%) y de las glándulas salivales menores (7%). Diariamente producimos entre 500-700 ml. La producción de saliva está controlada por el sistema nervioso autónomo.

En reposo se segrega entre 0,25-0.35 ml/mn de las glándulas submandibulares y sublinguales. Pero cuando hay estímulos, se puede producir hasta 1,5ml/mn. Durante las comidas, es donde mayor producción salival hay, sin embargo, cuando dormimos es cuando tenemos menor producción.

La saliva está compuesta de agua en un 99% y de componentes orgánicos e inorgánicos el otro 1%. Nos puede indicar niveles plasmáticos y sustancias, por lo

que es un método no invasivo para analizar concentraciones de drogas o medicamentos. Además, podemos obtener información sobre enfermedades locales y sistémicas (Llena Puy, 2006).

La saliva tiene muchas funciones, entre ellas: lubricación, acción antimicrobiana, mantener la integridad de la mucosa, limpiadora, capacidad tampón y remineralización, preparación de la comida, digestión, gusto y pronunciación.

Hay enfermedades como la diabetes, caries, fibrosis quística que modifican la composición salival. La saliva como instrumento diagnóstico es una vía esperanzadora, debido a su accesibilidad y método no invasivo, son muchas las ventajas que ofrece esta alternativa.

Debido a que los factores externos ingresan por la boca, la saliva es de los primeros medios en enfrentarse, para combatirlos, el principal mecanismo es el proteico enzimático, para defender la mucosa y el tracto digestivo.

1.4. MARCADORES SALIVALES

El biomarcador salival es un molecular que refleja el estado fisiológico o una patología subyacente. Los biomarcadores moleculares pueden adoptar muchas formas y pueden provenir de diversas naturalezas, incluidos metabolitos, enzimas o proteínas entre otros (Yoshizawa y cols., 2013). La determinación de los marcadores salivales podría ser de alta utilidad clínica en el diagnóstico de las enfermedades, así como monitorización del tratamiento tanto de las enfermedades bucales locales, como sistémicas.

Diversos estudios que han evaluado la posible utilidad de marcadores salivales en LPO han mostrado que los pacientes con LPO muestran niveles alterados de marcadores de estrés (por ejemplo, la alfa amilasa), estrés oxidativo (por ejemplo, el óxido nítrico y nitritos) e respuesta inmune (por ejemplo, proteína C-reactiva,

inmunoglobulinas, interleucinas) (Miranda y cols., 2001) (Tvarijonaviciute y cols., 2017b).

Además, se ha descrito, que los marcadores salivales podrían ser de utilidad en la monitorización del tratamiento de los pacientes con LPO (Lopez-Jornet y cols., 2014).

2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

El LPO es una enfermedad crónica, autoinmune e inflamatoria, normalmente evoluciona por brotes y periodos de remisiones espontáneas. Debido a los síntomas tales como escozor, quemazón, irritación, descamación, dolor al roce, al comer y al cepillado, es una patología limitante y comprometa la calidad de vida de los pacientes.

Si el paciente cursa con molestias en las lesiones, normalmente disminuye su higiene oral, empeorando o iniciando una posible enfermedad periodontal. Tienen procesos inflamatorios similares, se propone la hipótesis de que estén interrelacionados.

La etiopatogenia del LPO es desconocida, aunque hay varios factores que podrían estar involucrados en el inicio de la enfermedad:

- Factores genéticos: si hay otros casos en la familia, ya que puede ser un factor hereditario.
- Factores inmunológicos
- Factores ambientales: factores externos irritantes a la mucosa, placa dental, obturaciones desbordantes y otros.
- Factores emocionales: estrés y ansiedad

El riesgo de malignización de esta patología es del 1,1%, aunque se necesitan más estudios al respecto debido a su controversia. (Van der Meij y Van der Waal, 2003) (Bermejo-Fenoll y cols., 2010) (Meza y cols., 2015).

Actualmente, todavía no se ha encontrado un tratamiento definitivo, el de elección suele ser la fórmula magistral de acetónido triamcinolona. Los inconvenientes de los corticoides son los efectos secundarios, por lo que no es eficaz para todos los pacientes (Fenoll y cols., 2004).

Una solución esperanzadora es el ácido hialurónico, su mejoría clínica produce un aumento en la calidad de vida de los pacientes (Shetty y cols., 2016).

Intentamos investigar esta alternativa, ya que no hay un tratamiento definido para dicha enfermedad. El tratamiento de elección son los corticoides y es un pilar fundamental para eliminar los síntomas del LPO, aunque suele ser seguro, encontramos inconvenientes, ya que aparecen efectos secundarios como la candidiasis aguda pseudomembranosa o eritematosa, esto suele ocurrir en el 50% de los pacientes, sobre todo, en corticoides tópicos de alta potencia. Para eliminar esa posibilidad hay clínicos que de forma preventiva añaden a la fórmula magistral un antifúngico (nistatina 100.000 UI/cc).

En menos del 10% de los pacientes tratados con corticoides tópicos desarrollan el síndrome de Cushing iatrogénico, como puede ser la cara de luna y el hirsutismo (crecimiento del vello facial en las mujeres).

Se ha confirmado la presencia de casos con lesiones hemorrágicas debido a la fragilidad capilar de la piel o las mucosas, más frecuente en pacientes que toman anticoagulantes o antiagregantes (Bagán y cols., 2021).

Por ello, en el presente ensayo clínico hemos tratado el LPO con ácido hialurónico en monoterapia y combinado con corticoides tópicos, para evaluar su eficacia.

2.2. OBJETIVOS

Debido a que no existe un tratamiento definido para el LPO y se suele tratar con corticoides tópicos, los cuales tienen efectos secundarios. Hemos querido evaluar la eficacia de otros tratamientos alternativos, como el ácido hialurónico con la esperanza de una mejora clínica y aumentar la calidad de vida de los pacientes.

El objetivo principal de esta investigación es analizar la eficacia de la aplicación tópica del ácido hialurónico en monoterapia y terapia combinada con corticoides durante 1 mes en lesiones de la patología de LPO.

Los objetivos secundarios se podrían definir en los siguientes:

- Valorar la severidad (Thongprasom y Arduino), la ansiedad y depresión (HAD) y la calidad de vida (OHIP-14) de los pacientes con LPO desde el estado inicial hasta el final del tratamiento propuesto en el ensayo clínico.
- Analizar la sintomatología del LPO mediante la escala visual analógica del dolor (EVA) en la primera cita, a los 15 días y al mes de iniciar el tratamiento y a los 3 meses de seguimiento.
- Evaluar los hallazgos de los marcadores salivales del estado del estrés oxidativo y del sistema antioxidante en pacientes con liquen plano oral con respecto a el grupo control.
- Comprobar el efecto de la aplicación tópica del ácido hialurónico en terapia combinada frente a la monoterapia con corticoides tópicos sobre los marcadores salivales en pacientes con LPO.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. PACIENTES Y MÉTODOS

La población del estudio son pacientes de la Clínica Odontológica del Morales Meseguer. Están diagnosticados clínica e histológicamente de liquen plano oral.

Hemos diseñado un estudio controlado, aleatorizado y a doble ciego.

De acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y aprobado por la Comisión de Bioética de la Universidad de Murcia (ID:3938/2022). Se ha registrado en la base de datos Clinical Trials con el número NCT06332365 y se han guiado según las directrices CONSORT 2010.

3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Deben cumplir los criterios de inclusión:

- Estar diagnosticados tanto clínica como histopatológicamente de liquen plano oral. El diagnóstico de liquen plano oral requiere el cumplimiento de criterios clínicos e histopatológicos según Van der Meij y Van der Waal (Van der Meij y Van der Waal, 2003).
- Presencia de sintomatología de liquen plano oral.
- Mayor de edad (más de 18 años).
- Deben firmar el consentimiento informado antes de participar.
- Que no haya recibido tratamiento para el liquen plano oral en los últimos dos meses, ni de forma tópica o sistémica.

3.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Criterios de exclusión:

- Pacientes alérgicos a corticoides o ácido hialurónico.
- Menores de edad.
- Pacientes con estado de salud comprometida \geq ASA III
- Pacientes con procesos infecciosos agudos.
- Mujeres embarazadas o período de lactancia.

- Sujetos con enfermedad neoplásica previa y sometidos a radioterapia y/o quimioterapia de cabeza y cuello.

Una vez que cumplen todos los criterios de inclusión, se procede a entregarle el consentimiento informado que debe leer y firmar, al menos 24 horas antes de que empiece el tratamiento.

3.4. PRODUCTOS DEL ESTUDIO

Los productos que se han usado para el estudio han sido tres composiciones:

- Acetónido de triamcinolona 0.2% + ácido hialurónico 0.1% en orabase
- Acetónido triamcinolona 0.2% en orabase
- Ácido hialurónico 0.1% en orabase

Ni los pacientes ni los investigadores conocían a qué grupo pertenecía cada sujeto. El gel en orabase se debe aplicar con un bastoncillo 2 veces al día, por la mañana y por la noche en las áreas que presentan sintomatología, después de su práctica de higiene oral. Se le proporcionaba al paciente un tubo de 125 gramos con la composición.



Figura 3.1 Tratamiento del ensayo clínico



Figura 3.2 Bote del producto

Los pacientes se dividen en tres grupos según el tratamiento que se le administra. Se preparó una lista de aleatorización generada por computadora por una persona independiente no involucrada en el estudio. Los medicamentos se distribuyeron en tubos de plástico idénticos, empaquetados por un farmacéutico externo no informado del protocolo y numerados sucesivamente según la lista de aleatorización. Cada tubo sellado contenía la asignación del protocolo para pacientes individuales y las instrucciones escritas para la aplicación de los medicamentos.

- Grupo 1: Acetónido triamcinolona 0.2% + ácido hialurónico 0.1% en orabase
- Grupo 2: Acetónido triamcinolona 0.2% en orabase
- Grupo 3: Ácido hialurónico 0.1% en orabase

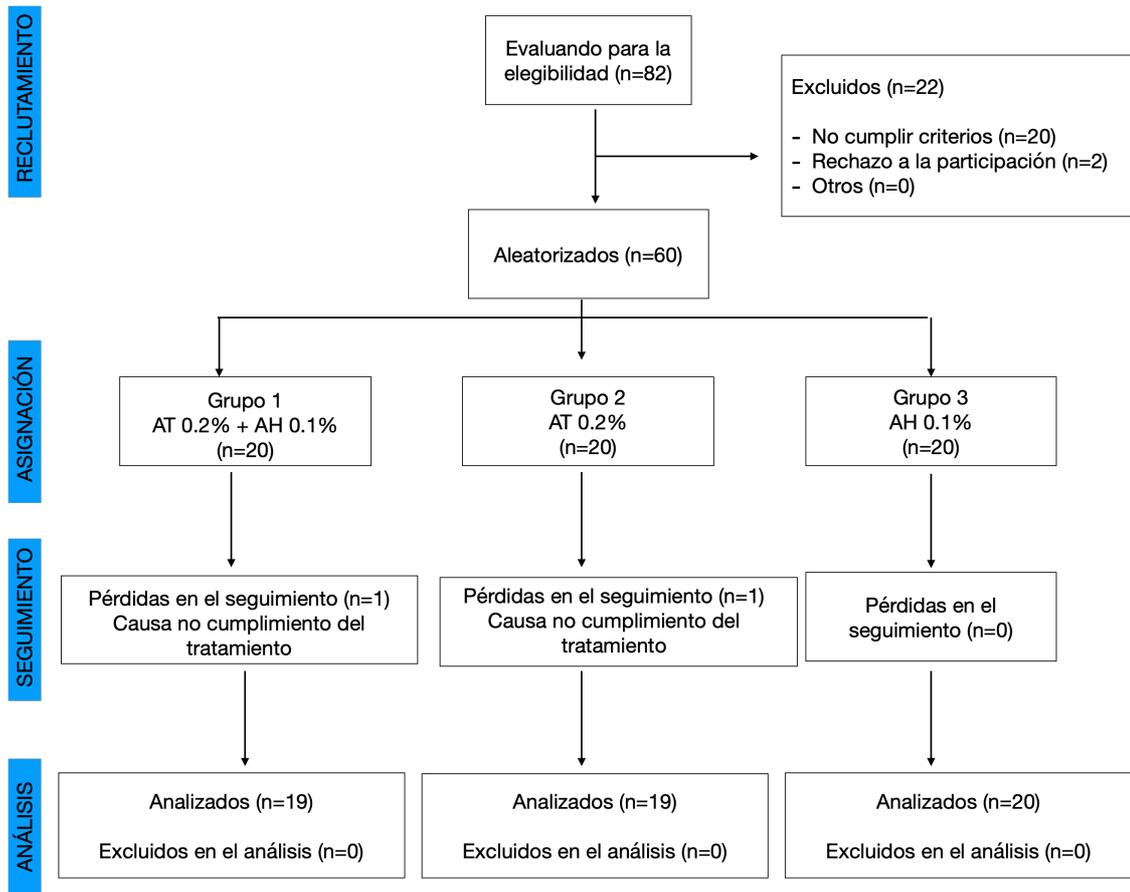
La duración del tratamiento es 1 mes y se tiene que aplicar 2 veces al día en la zona afectada con un bastoncillo, por la mañana y por la noche, después de realizar la higiene oral. Se avisaba al paciente que no podía usar colutorios bucales durante el tratamiento. Todo se explica en la primera cita con instrucciones de higiene oral para que las aplique, y se enseña a poner el tratamiento.

Se realiza una revisión para ver la evolución de los pacientes a los 3 meses de haber finalizado el tratamiento para valorar su calidad de vida y hacer la encuesta.

3.5. DISEÑO DEL ESTUDIO

Hemos diseñado un estudio en el que hay tres tipos distintos de tratamiento, cada paciente pertenece a un grupo. Es un ensayo clínico, aleatorizado, controlado, prospectivo y a doble ciego. Se han incluido 60 pacientes tratados durante 1 mes. Y el grupo control de 35 pacientes. De acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y aprobado por la Comisión de Bioética de la Universidad de Murcia (ID:3938/2022). Se ha registrado en la base de datos Clinical Trials con el número NCT06332365.

Cuando un paciente decide no seguir con el tratamiento y, por lo tanto, no participar en el estudio, el grupo de investigación contactaba con el sujeto para saber las razones por las cuáles ha abandonado, obteniendo así más información al respecto, por si hubiera efectos secundarios o empeoramiento de los síntomas. Esquema del diseño del estudio, diagrama de flujo del ensayo clínico aleatorizado:



AT: acetónido triamcinolona AH: ácido hialurónico

Figura 3.3 Diagrama de flujo (PRISMA)

3.6. PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS

Planificación de las visitas del estudio y datos recogidos de los pacientes tratados:

1. Primera visita:
 - a. Entrevista
 - i. Datos del paciente
 - ii. Sexo
 - iii. Edad
 - iv. IMC
 - v. Enfermedades sistémicas

- vi. Medicación
 - vii. Alergias
 - viii. Hábitos (tabaco y alcohol)
 - ix. Última tartrectomía
 - x. Tratamientos utilizados para el LPO (en el caso de que hayan tenido algún tratamiento)
 - xi. Si tiene LPO o LPO y GDC
- b. Consentimiento informado
- c. Exploración oral

- Dientes ausentes, dientes presentes e implantes.
- Índice de sangrado, tras el sondaje periodontal reflejamos los puntos que sangren de los 6 puntos sondados del diente. Se calcula con esta fórmula:

$IS = \text{total puntos con sangrado} / \text{total de puntos sondados} \times 100$

- Índice de placa se marca la presencia o ausencia de placa en los 6 puntos del diente. Se considera que la higiene es aceptable en valores inferiores de 25%.

$IP = \text{Total de superficies con placa} / \text{total de superficies} \times 100$

d. Anotaciones de lesiones

i. Criterios Thongprasom y cols.

Evalúa la severidad del LPO y se puntúa del 0 al 5.

0: No lesión

1: Estrías blancas, no área eritematosa

2: Estrías blancas con áreas atróficas <1cm

3: Estrías blancas con áreas atróficas >1cm

4: Estrías blancas con áreas erosivas <1cm

5: Estrías blancas con áreas erosivas >1cm o lesión ulcerativa

ii. Arduino y cols. 2017

Mide la severidad de las lesiones de GDC, la escala recoge un valor para cada sextante en vestibular y otro valor en lingual y palatino (12 en total, 6 en vestibular, 3 en lingual y 3 palatino). Cuando hay distintas características, el clínico debe elegir el índice más alto, por lo que la puntuación total puede variar de 0 a 48. Si la puntuación es más alta, más grave.

Los siguientes para la puntuación son los siguientes:

- 0: Ausencia de lesiones gingivales detectables.
- 1: Solo lesiones blancas
- 2: Eritema leve <3 mm desde los márgenes gingivales
- 3: Una o más ampollas o eritema clínicamente evidente >3mm desde los márgenes gingivales
- 4: Erosión o úlcera

e. Encuestas de calidad de vida

i. Escala visual analógica del dolor (EVA)

Evalúa los síntomas del LPO, consta de 10 cm de longitud, el 0 significa ausencia de dolor y el 10 es extremo.

ii. Perfil de impacto de salud oral (OHIP-14)

Consta de 14 preguntas sobre las siete dimensiones formuladas en el modelo teórico de salud oral de Locker

- 1. Limitación de la función.
- 2. Dolor físico.
- 3. Discomfort psicológico.
- 4. Incapacidad física.

5. Incapacidad psicológica.
6. Incapacidad social.
7. Discapacidad.

Se puntúa cada pregunta en función de una escala Likert de 0 a 4 puntos.

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

Esta prueba de calidad de vida se diferencia de otras porque presenta un resumen final de la prueba e indica la calidad de vida del paciente. 0: mejor calidad de vida oral y 56 es la peor calidad de vida oral.

iii. **Escala hospitalaria de ansiedad-depresión (HAD)**

Es útil para detectar posibles casos de ansiedad y depresión. Es para analizar de forma integral al paciente sobre su salud mental. Son 14 preguntas que se puntúan del 0 al 3 y se contestan en función de una escala Likert (el 0 es menor ansiedad y va aumentando). Son 7 preguntas dedicadas a la ansiedad y otras 7 a la depresión. Se puntúan por separado y cada una de ellas puede tener una puntuación de 0 a 21, el límite es de 8-10, a partir de esa puntuación valoramos si puede tener ansiedad o depresión.

f. **Test de drenaje**, recogida de saliva (antes de profilaxis tubo 2.1 y después de profilaxis tubo 2.2)

Se recoge el fluido salival en un tubo con mediciones durante un periodo de cinco minutos donde el paciente no puede hablar mientras la recogida.

Las muestras se recogieron entre las 8:00 y las 11:00 horas de la mañana

en la Clínica Odontológica Universitaria del Hospital Morales Meseguer de la Región de Murcia.



Figura 3.4 Recogida de muestra de saliva

- g. Profilaxis
 - h. Fotografías si fuera necesario
 - i. Dar y explicar el tratamiento
 - j. Instrucciones de higiene oral
2. Segunda visita, se realiza a los 15 días de empezar el tratamiento.
- a. Encuesta EVA
 - b. Si presentan nuevos síntomas o efectos secundarios
 - c. Satisfacción global del tratamiento
3. Tercera visita, reevaluación al mes, en esta cita se acaba el tratamiento.
- a. Exploración y anotación de las lesiones
 - i. Criterios Thongprasom y cols
 - ii. Arduino y cols. 2017
 - b. Exploración oral
 - c. Encuestas
 - i. EVA
 - ii. OHIP-14
 - iii. HAD
 - d. Fotografías si fuera necesario

- e. Recogida de muestra salival (tubo 2.3)
 - f. Cuestionario del tratamiento
 - i. Satisfacción global del tratamiento
 - ii. Mejoría
4. Cuarta visita, para ver la evolución del paciente, se realiza a los 3 mes de la finalización del tratamiento.
- a. EVA
 - b. Si ha presentado nuevos síntomas, han parecido alguno de los anteriores o efectos secundarios
 - c. Satisfacción

Planificación de la visita del grupo control

Por otro lado, se estudian a pacientes de las mismas características de edad y sexo, de la Facultad de Odontología de la clínica odontológica del Morales Meseguer, se excluyeron pacientes menores de edad o que tomaran algún tratamiento que interfiera con el estudio de la saliva, pero no presentan lesiones orales, estos sujetos formaban el grupo control. Además, se le tomaban las variantes de edad, sexo, tabaco, alcohol, índice de placa e índice de sangrado y posteriormente, una muestra de saliva en las mismas condiciones que el grupo de pacientes con liquen plano oral.

- Primera y única visita en la que recogen los datos
 - o Entrevista
 - Datos del paciente
 - Sexo
 - Edad
 - IMC
 - Enfermedades sistémicas
 - Medicación
 - Alergias
 - Hábitos

- Consentimiento informado
- Exploración oral
- Instrucciones de higiene oral
- Recogida de muestra salival (tubo 1.1)

3.7. PLANIFICACIÓN DE VISITAS

- En la primera visita se completa la historia clínica y todos los datos del paciente, una vez cumplidos los criterios de inclusión se realiza la exploración oral, rellenamos las encuestas de calidad de vida, índices y se hace el primer registro salival (tubo 2.1) al principio de la cita. Al finalizar esta visita se realiza una tartrectomía y se recoge otra muestra de saliva (tubo 2.2). Se le proporciona al paciente un tubo de 125 gramos con el tratamiento e instrucciones de higiene oral.
- La segunda visita se realiza a los 15 días.
- La tercera visita se realiza al mes del tratamiento, se registran todos los datos del paciente, se realiza la exploración oral, rellenamos las encuestas de calidad de vida y un último registro de muestra de saliva (tubo 2.3).
- La cuarta visita es de revisión y se realiza a los 3 meses de haber finalizado el tratamiento.

3.8. RECOGIDA DE MUESTRA SALIVAL

La muestra de saliva no estimulada de todos los pacientes del ensayo clínico se recoge en un tubo durante 5 minutos a temperatura ambiente, se realiza en la Clínica Odontológica del Hospital Morales Meseguer entre las 8:00 y las 11:00 horas (Navazesh y Kumar, 2008).

Es necesario que 2 horas antes de la prueba los pacientes no tomaran alimentos ni bebidas, no fumar y no usar cosméticos como labiales. Si al obtener la saliva podía estar contaminada de sangre, se descarta la prueba.

Se recogían en un tubo graduado. Las muestras se llevaron de forma inmediata al laboratorio Interdisciplinar de análisis clínicos de la Universidad de Murcia (Interlab).

La saliva se centrifugó a 3000g durante 10 minutos, se trasladó a viales Eppendorf y se almacenó a -80° hasta que fueron analizados.

3.9. ANÁLISIS DE MARCADORES SALIVALES

De las 262 muestras (se tomaron 3 muestras por cada paciente en tratamiento n=60 y 1 muestra por cada paciente del grupo control n=35) se excluyen 18 muestras por exceso de moco imposible de quitar.

ENSAYO FRAP

La medida FRAP (férico reduciendo la capacidad de plasma), está basada en el método descrito en el 1996 por Benzie y Strain. En la muestra hay presentes unos antioxidantes que se reducen el complejo férrico-tropyridyltriazine (Fe^{+3} -TPTZ) al complejo tropyridyltriazine ferrosa (Fe^{+2} -TPTZ) con un tono azul. Cuanto más azulada, más es la actividad reductora de los antioxidantes (Benzie y Strain, 1996).

ENSAYO CUPRAC

Basado en el ensayo de Campos y colaboradores (Campos y cols., 2009), consiste en la reducción de (Cu^{+2}) en (Cu^{+1}) debido a la acción de antioxidantes no enzimáticos presentes en la muestra salival. El oxidante Cu^{+2} ácido bathocuproinedisulfónico (Cu^{+2} -BCS) reacciona con los antioxidantes presentes en la muestra y se reducen a Cu^{+1} ácido bathocuproinedisulfónico (Cu^{+1} -BCS), es un complejo estable que tiene absorción máxima a 490 nm. Para el ensayo se utilizaron las concentraciones finales de 0,25 mmol/L de sal de ácido bathocuproinedisulfónico disódico (reactivo 1) y 0,5 mmol/L CuSO_4 (reactivo 2).

Los resultados obtenidos de las muestras de ensayo se compararon con una curva estándar obtenida con Trolox y se expresaron en milimoles equivalentes de Trolox por litro.

ENSAYO AOPP

Su evaluación consiste en medir las concentraciones avanzadas de producto de proteína de oxidación (AOPP) descrito por Witko-Sarsat y cols. en 1996 (Witko-Sarsat y cols., 1996). Se mezclaron 50/ μ L de muestra con 160/ μ L de yoduro de potasio 0,074 moles/litro y 25/ μ L de ácido acético (50%). Se incubó a 37°C durante 40 segundos. Se registró la absorbancia a 340 nm. Curva de calibrado mediante cloramina-T (0 a 500 μ mol/L). El coeficiente de variación del test fue menor del 10% para las muestras salivales.

ENSAYO TEAC

Se basa en el procedimiento de Arnao y colaboradores en 1998 (Arnao y cols., 2001). La 2,2'-azino-bis-3-etilbenzotiazolina-6-sulfónico (ABTS) es un sustrato de peroxidasa, que al oxidarse en presencia de H₂O₂ en una reacción de peroxidación genera un radical catión. Este radical genera un color azul verdoso y los antioxidantes de la muestra suprimen este color. Para realizar el ensayo se añadieron 5 μ L de la muestra al medio de reacción que contenía ABTS 2 mmol/L, HRP 0,25 μ L y 40 μ mol/L de H₂O₂ en tampón fosfato 50 mmol/l (ph 7,5); la desaparición del radical se estimó por la disminución en la absorbancia a 700 nm. El método fue calibrado con las soluciones Trolox (6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico, Sigma-Aldrich Co, St Louis, MO, EE. UU.) con concentraciones de entre 0,045 y 2 mmol/L. Los resultados del ensayo se expresan en milimoles de equivalentes Trolox por litro.

ENSAYO PROTEÍNAS TOTALES

Se utilizó el test modificado de Weichselbaum. Los iones de Cu⁺² en una solución alcalina reaccionan con proteínas y polipéptidos que contienen al menos dos enlaces peptídicos produciendo un color violeta. Se utiliza un calibrador químico DR0070 y para el análisis un analizador automático que calcula todo en el mismo intervalo de tiempo.

La absorbancia a 540/660 nm es directamente proporcional a la concentración de proteína en la muestra. Los resultados se imprimen automáticamente para cada muestra

en g/dL a 37°C. Para unidades del sistema internacional (g/L deben multiplicarse los resultados por 10) (Maes y cols., 2017).

3.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico descriptivo de la muestra se han empleado los métodos descriptivos básicos, de modo que, para las variables cualitativas, se ha obtenido el número de casos presentes en cada categoría y el porcentaje correspondiente; y para las variables cuantitativas, los valores mínimos, máximo, media y desviación típica.

Para la comparación de medias de las variables cuantitativas entre dos grupos se empleó el test *t*-Student para muestras independientes, y entre tres grupos mediante la prueba ANOVA. Se comprobaron los supuestos de normalidad (test de Kolmogorov-Smirnov) y de homogeneidad de varianzas (test de Levene). Las comparaciones entre grupos para las variables cualitativas se realizaron con la prueba Chi-cuadrado de Pearson.

Para estudiar la evolución de las variables relacionadas con la calidad de vida, el EVA y los marcadores salivales entre los grupos de tratamiento, se realizaron las pruebas ANOVA de dos factores con medidas repetidas en uno de ellos mediante el procedimiento Modelo Lineal General (MLG).

La capacidad discriminativa de los marcadores salivales para predecir la enfermedad se evaluó mediante el valor del área bajo la curva (ABC). Se determinó el punto de corte para determinar el valor del marcador para clasificar a un paciente como enfermo y se calcularon los índices de validez diagnóstica (sensibilidad, especificidad y valores predictivos) con sus intervalos de confianza al 95%.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 27.0 para Windows. Las diferencias consideradas estadísticamente significativas son aquellas cuya $p < 0.05$.

4. RESULTADOS

La muestra final estudiada es de 95 pacientes, de acuerdo con la asignación, 20 pacientes formaron cada uno de los grupos de tratamiento (AT+AH, AT y AH, respectivamente) mientras que 35 pacientes conformaron el grupo control. Este grupo control está constituido por 11 hombres y 24 mujeres con un promedio de edad de 44,2. El 74,3% son no fumadores, el 14,3% exfumadores y el 11,4% fumadores. El 65,7% no consume alcohol y el IMC es de 23,87. (Tabla 4.1)

Tabla 4.1 Descriptivo grupo control por sexo, edad y hábitos

GRUPO	
CONTROL	
SEXO	
Hombre	11 (31,4)
Mujer	24 (68,6)
EDAD	44,2 (16,42)
TABACO	
No	26 (74,3)
EX	5 (14,3)
<10	4 (11,4)
>10	0 (0)
ALCOHOL	
No	23 (65,7)
1 semana	2 (5,7)
Fin de semana	9 (25,7)
Diario	1 (2,9)
IMC	23,87 (2,92)

De acuerdo con la asignación de los grupos 20 pacientes formaron cada uno de los grupos de tratamiento. Por lo tanto, los pacientes tratados han constituido 60, con edades comprendidas entre los 18 y 90, la media de edad es de 63,6 en el grupo tratado con AT+AH, de 62,25 en el grupo tratado con AT y de 62,55 en el grupo tratado con AH. El total de hombres tratados es de 13 y el total de mujeres tratadas es de 47. Respecto al tabaco y alcohol en el grupo de AT + AH el 90% no fumaban actualmente y el 55% no

consumen alcohol, en el grupo de AT el 95% eran no fumadores y el 50% no consumían alcohol, por último, los tratados con AH el 95% no fumaban y el 70% no tomaban alcohol. El índice de masa corporal (IMC) es de 27,25 en el grupo AT+AH, 26,67 en el grupo AT y 26,85 en el grupo AH. (Tabla 4.2)

Tabla 4.2 Descriptivo grupos de tratamiento por sexo, edad, hábitos e IMC

	GRUPO			Prueba	p-valor
	AT+AH	AT	AH		
SEXO				$\chi^2(1) = 0,196$	0,906
Hombre	4 (20)	5 (25)	4 (20)		
Mujer	16 (80)	15 (75)	16 (80)		
EDAD	63,6 (14,56)	62,25 (7,28)	62,55 (13,28)	$F(2;59) = 0,068$	0,934
TABACO				$\chi^2(6) = 6,947$	0,326
No	9 (45)	12 (60)	15 (75)		
EX	9 (45)	7 (35)	3 (15)		
<10	2 (10)	1 (5)	1 (5)		
>10	0 (0)	0 (0)	1 (5)		
ALCOHOL				$\chi^2(6) = 4,02$	0,674
No	11 (55)	10 (50)	13 (65)		
1 semana	0 (0)	0 (0)	1 (5)		
Fin de semana	8 (40)	9 (45)	6 (30)		
Diario	1 (5)	1 (5)	0 (0)		
IMC	27,25 (4,97)	26,67 (2,44)	26,85 (3,87)	$F(2;59) = 0,116$	0,891

VARIABLES CALIDAD DE VIDA

Para el estudio de la evolución de las variables relacionadas con la calidad de vida entre los grupos de tratamiento, se realizaron las pruebas ANOVA de dos factores con medidas repetidas en uno de ellos cuyos resultados se muestran a continuación.

En la Tabla 4.3 se muestran los resultados obtenidos del test ANOVA para las variables Thongprasom, Arduino, OHIP y el HAD, mientras en la Tabla 4.4 y Figura 4.1 se muestran los resultados de las comparaciones entre el pre y post tratamiento en cada uno de los grupos. Los resultados evidenciaron que hubo un cambio significativo en las puntuaciones a lo largo del estudio, independientemente del grupo. En concreto, las puntuaciones de las escalas Thongprasom, Arduino, OHIP y la ansiedad (excepto grupo AT) disminuyeron significativamente al final del tratamiento con respecto a los valores basales.

Tabla 4.3 Medias (DT) y contrastes estadísticos entre grupos en las variables de calidad de vida

	Medida		Efectos intra-sujetos			
	Pre	Post	Medida		Grupo*Medida	
	Media (DT)	Media (DT)	F(1;55)	p-valor (η^2)	F(2;55)	p-valor (η^2)
THONGPRASOM			85,648	< 0,001 (0,609)	0,705	0,499 (0,025)
AT+AH	3,63 (1,61)	3,74 (1,42)				
AT	3,84 (1,39)	2,37 (1,26)				
AH	3,75 (1,33)	2,89 (1,37)				
Total	3,74 (1,42)	2,75 (1,48)				
ARDUINO			16,573	< 0,001 (0,232)	0,678	0,512 (0,024)
AT+AH	5,26 (6,45)	4,98 (6,72)				
AT	4,68 (7,45)	3,00 (3,89)				
AH	5,00 (6,57)	3,53 (5,87)				
Total	4,98 (6,72)	3,55 (5,06)				
OHIP			43	< 0,001 (0,439)	2,22	0,118 (0,075)
AT+AH	14,00 (7,12)	9,05 (6,00)				
AT	14,89 (6,72)	11,79 (9,07)				
AH	13,15 (8,57)	10,85 (8,42)				
Total	14,00 (7,43)	10,57 (7,89)				
Ansiedad			7,883	0,007 (0,125)	1,754	0,183 (0,06)
AT+AH	6,26 (3,84)	6,48 (4,36)				
AT	6,32 (3,67)	5,00 (2,71)				
AH	6,85 (5,49)	6,26 (4,33)				
Total	6,48 (4,36)	5,45 (4,16)				
Depresión			0,034	0,854 (0,001)	0,152	0,86 (0,005)
AT+AH	1,95 (1,72)	2,84 (3,19)				
AT	3,16 (3,88)	2,00 (2,45)				
AH	3,40 (3,52)	3,21 (3,75)				
Total	2,84 (3,19)	3,15 (3,36)				

Tabla 4.4 P-valores de las comparaciones entre el pre y post en cada grupo

	AT+AH	AT	AH
THONGPRASOM	< 0,001	< 0,001	< 0,001
ARDUINO	0,002	0,042	0,037
OHIP	< 0,001	0,001	0,013
Ansiedad	0,029	0,926	0,014
Depresión	0,909	0,909	0,576

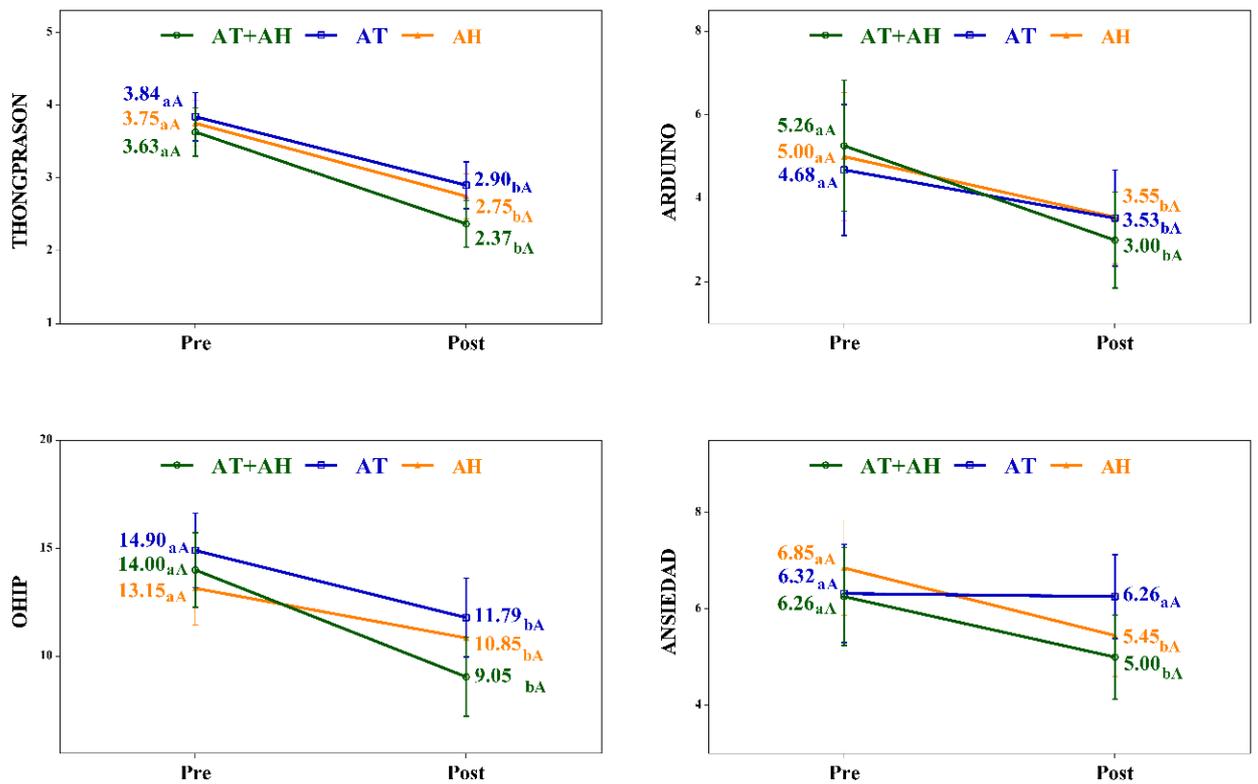


Figura 4.1 Evolución puntuaciones calidad de vida según tratamiento

a-b. Diferentes letras minúsculas indican diferencias estadísticamente significativas entre los momentos temporales en el mismo grupo (corrección de Bonferroni).

A-A. Diferentes letras mayúsculas indican diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el mismo momento temporal (corrección de Bonferroni).

Respecto al EVA (Tabla 4.5), se muestran los resultados obtenidos mediante el test ANOVA, hubo un cambio significativo en las puntuaciones a lo largo del estudio, independientemente del grupo. En concreto, el dolor disminuyó significativamente al final del tratamiento con respecto a los valores basales en todos los grupos (Figura 4.2). En la Tabla 4.6 se muestran los *p*-valores de las comparaciones entre el pre y post tratamiento en cada uno de los grupos.

Tabla 4.5 Medias (DT) y contrastes estadísticos obtenidos mediante ANOVA de dos vías entre grupos en el EVA

	Medida				Efectos intra-sujetos			
	Pre	Post 1	Post 2	Post 3	Medida		Grupo*Medida	
	Media (DT)	Media (DT)	Media (DT)	Media (DT)	F(3;165)	p-valor (η^2)	F(6;165)	p-valor (η^2)
EVA					54,039	< 0,001 (0,496)	1,06	0,389 (0,037)
AT+AH	5,53 (1,84)	3,53 (1,87)	2,95 (2,20)	3,00 (1,94)				
AT	5,68 (2,11)	4,21 (2,59)	3,79 (2,62)	3,95 (2,53)				
AH	6,50 (2,14)	4,90 (2,40)	3,75 (2,38)	3,80 (2,38)				
<i>Total</i>	5,91 (2,05)	4,22 (2,34)	3,50 (2,39)	3,59 (2,29)				

Tabla 4.6 P-valores, comparando diferentes tiempos con el tiempo basal (pre) en cada grupo.

	Grupo tratamiento		
	AT+AH	AT	AH
Pre-POST1	< 0,001	0,01	0,003
Pre-POST2	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Pre-POST3	< 0,001	0,001	< 0,001
POST1-POST2	0,398	1	0,002
POST1-POST3	0,814	1	0,012
POST2-POST3	1	1	1

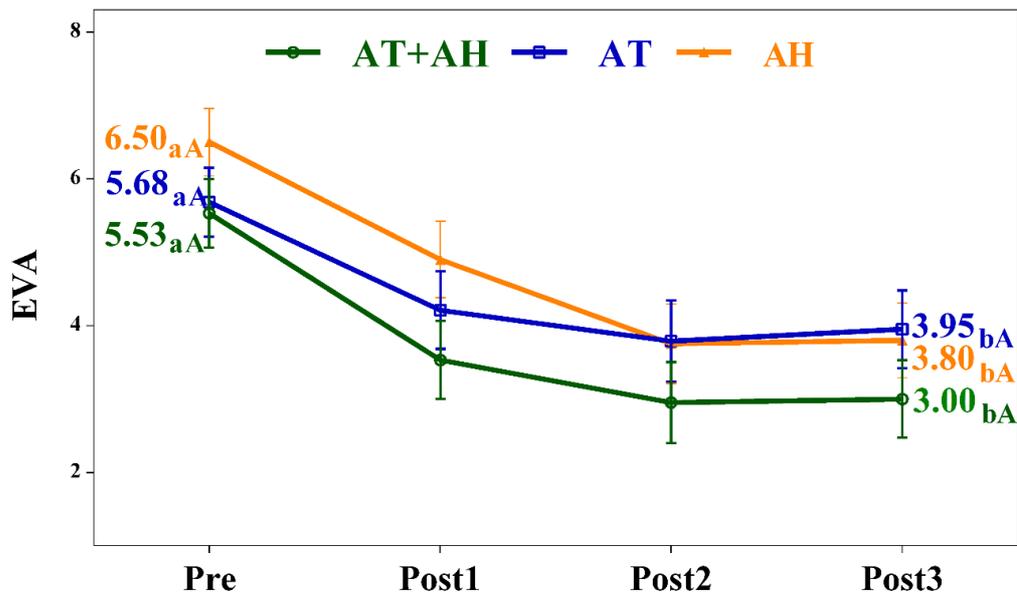


Figura 4.2 Evolución puntuación EVA según tratamiento

a-b. Diferentes letras minúsculas indican diferencias estadísticamente significativas entre los momentos temporales en el mismo grupo (corrección de Bonferroni).

A-A. Diferentes letras mayúsculas indican diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el mismo momento temporal (corrección de Bonferroni).

MARCADORES SALIVALES

Para el estudio de la evolución de los valores de los marcadores salivales en los grupos de tratamiento, se realizaron las pruebas ANOVA de dos factores con medidas repetidas en uno de ellos cuyos resultados se muestran en las Tablas 4.7 y 4.8.

En los marcadores **SOD, GSH, CUPRAC, FRAP, TEAC, AOPP, ADA y alfa amilasa**, los resultados evidenciaron que hubo un cambio significativo en los valores a lo largo del estudio, independientemente del grupo. En concreto, los marcadores mostraron una disminución estadísticamente significativa en el momento POST1 con respecto a los valores basales, mientras que en el POST2 los valores vuelven a situarse en sus índices basales.

En el marcador **PROT**, su valor fue aumentando a lo largo del estudio no siendo la diferencia estadísticamente significativa hasta el POST3 con respecto al valor basal.

En la Tabla 4.9 se muestran los *p*-valores de las comparaciones entre las medidas en cada uno de los grupos y en la Figura 4.3 la evolución de los valores de los marcadores en los grupos.

Tabla 4.7 Medias (DT) y contrastes estadísticos entre grupos marcadores salivales (1)

	Medida			Efectos intra-sujetos			
	Pre	Post1	Post1	Medida		Grupo*Medida	
	Media (DT)	Media (DT)	Media (DT)	F(2;80)	p-valor (η^2)	F(4;80)	p-valor (η^2)
SOD (U/mL)				8,825	< 0,001 (0,181)	2,411	0,056 (0,108)
AT+AH	0,96 (0,84)	0,63 (0,67)	0,90 (0,63)				
AT	1,66 (1,43)	0,49 (0,21)	1,05 (0,77)				
AH	0,90 (0,66)	0,45 (0,26)	1,39 (1,77)				
Total	1,18 (1,08)	0,52 (0,43)	1,11 (1,16)				
GSH (U/I)				13,945	< 0,001 (0,259)	1,461	0,222 (0,068)
AT+AH	54,55 (51,45)	28,30 (21,05)	37,89 (21,62)				
AT	68,99 (46,54)	24,17 (9,42)	43,98 (32,51)				
AH	42,11 (30,02)	20,76 (7,62)	46,56 (39,38)				
Total	55,54 (44,10)	24,40 (13,94)	42,84 (31,47)				
CUPRAC (mmol/L)				17,573	< 0,001 (0,305)	0,453	0,77 (0,022)
AT+AH	0,38 (0,22)	0,20 (0,14)	0,40 (0,21)				
AT	0,41 (0,27)	0,19 (0,12)	0,44 (0,27)				
AH	0,50 (0,40)	0,18 (0,11)	0,43 (0,51)				
Total	0,43 (0,30)	0,19 (0,12)	0,42 (0,34)				
FRAP (mmol/L)				24,431	< 0,001 (0,379)	0,729	0,575 (0,035)
AT+AH	0,91 (0,52)	0,45 (0,30)	0,94 (0,41)				
AT	0,96 (0,59)	0,43 (0,29)	1,05 (0,60)				
AH	1,17 (0,94)	0,40 (0,26)	0,95 (0,90)				
Total	1,01 (0,70)	0,43 (0,28)	0,98 (0,66)				
TEAC (mmol/L)				25,952	< 0,001 (0,394)	0,544	0,704 (0,026)
AT+AH	0,43 (0,23)	0,23 (0,16)	0,45 (0,21)				
AT	0,48 (0,25)	0,21 (0,13)	0,48 (0,28)				
AH	0,53 (0,40)	0,19 (0,12)	0,44 (0,39)				
Total	0,48 (0,30)	0,21 (0,13)	0,46 (0,29)				

Tabla 4.8 Medias (DT) y contrastes estadísticos entre grupos marcadores salivales (2)

	Medida			Efectos intra-sujetos			
	Pre	Post1	Post1	Medida		Grupo*Medida	
	Media (DT)	Media (DT)	Media (DT)	F(2;80)	p-valor (η^2)	F(4;80)	p-valor (η^2)
AOPP (mmol/L)				5,623	0,005 (0,123)	1,448	0,226 (0,068)
AT+AH	485,25 (384,24)	334,65 (305,32)	503,70 (350,57)				
AT	357,43 (256,45)	222,65 (245,31)	555,65 (545,41)				
AH	677,10 (831,37)	280,47 (295,19)	444,46 (429,80)				
Total	503,12 (547,11)	277,94 (279,37)	502,53 (443,29)				
ADA (U/L)				7,074	0,002 (0,154)	0,449	0,773 (0,023)
AT+AH	7,14 (9,58)	4,14 (4,96)	4,89 (4,85)				
AT	7,56 (4,83)	3,49 (2,43)	4,98 (6,29)				
AH	9,06 (12,92)	2,11 (1,38)	5,26 (4,74)				
Total	7,92 (9,49)	3,25 (3,32)	5,04 (5,21)				
Alfa amilasa (IU/L)				2,512	0,087 (0,066)	0,82	0,516 (0,037)
AT+AH	337.281,33 (481.949,79)	191.253,33 (248.315,37)	253.073,33 (435.345,02)				
AT	325.010,00 (321.093,84)	225.531,25 (344.429,74)	219.661,25 (225.846,75)				
AH	228.088,00 (156.172,97)	130.084,00 (109.077,32)	278.882,67 (250.186,94)				
Total	297.406,52 (341.498,47)	183.229,57 (253.037,48)	249.867,83 (309.915,60)				
IGA (mg/dl)				2,738	0,073 (0,081)	1,63	0,178 (0,095)
AT+AH	83,68 (74,14)	159,38 (123,19)	213,63 (216,70)				
AT	75,98 (70,06)	163,72 (98,02)	182,35 (142,12)				
AH	99,44 (91,36)	60,21 (50,78)	64,19 (55,43)				
Total	84,91 (75,70)	134,79 (106,04)	162,11 (165,78)				
PROT (mg/dl)				5,87	0,004 (0,125)	0,727	0,576 (0,034)
AT+AH	112,03 (104,38)	200,72 (146,51)	191,70 (162,72)				
AT	109,69 (96,72)	150,79 (119,78)	210,10 (164,58)				
AH	103,75 (104,37)	107,47 (95,66)	210,40 (196,59)				
Total	108,92 (99,30)	157,13 (127,45)	203,49 (169,27)				

Tabla 4.9 P-valores de las comparaciones entre las medidas en cada grupo

	PRE-POST1	PRE-POST2	POST1-POST2
SOD (U/mL)			
AT+AH	0,566	1	1
AT	< 0,001	0,187	0,222
AH	0,207	0,457	0,015
GSH (U/l)			
AT+AH	0,05	0,531	0,669
AT	< 0,001	0,116	0,035
AH	0,146	1	0,006
CUPRAC(mmol/L)			
AT+AH	0,047	1	0,053
AT	0,006	1	0,009
AH	< 0,001	1	0,013
FRAP (mmol/L)			
AT+AH	0,021	1	0,009
AT	0,005	1	0,001
AH	< 0,001	0,673	0,003
TEAC (mmol/L)			
AT+AH	0,021	1	0,007
AT	0,001	1	< 0,001
AH	< 0,001	0,803	0,002
AOPP (mmol/L)			
AT+AH	0,678	1	0,615
AT	0,785	0,548	0,036
AH	0,007	0,396	0,656
ADA (U/L)			
AT+AH	0,72	1	1
AT	0,338	0,959	0,586
AH	0,026	0,436	0,025
Alfa amilasa (U/L)			
AT+AH	0,316	0,635	1
AT	0,753	0,326	1
AH	0,819	1	0,133
IGA (mg/dl)			
AT+AH	0,068	0,072	0,972
AT	0,021	0,155	1
AH	0,871	1	1
PROT (mg/dl)			
AT+AH	0,023	0,048	1
AT	0,606	0,017	0,772
AH	1	0,023	0,276

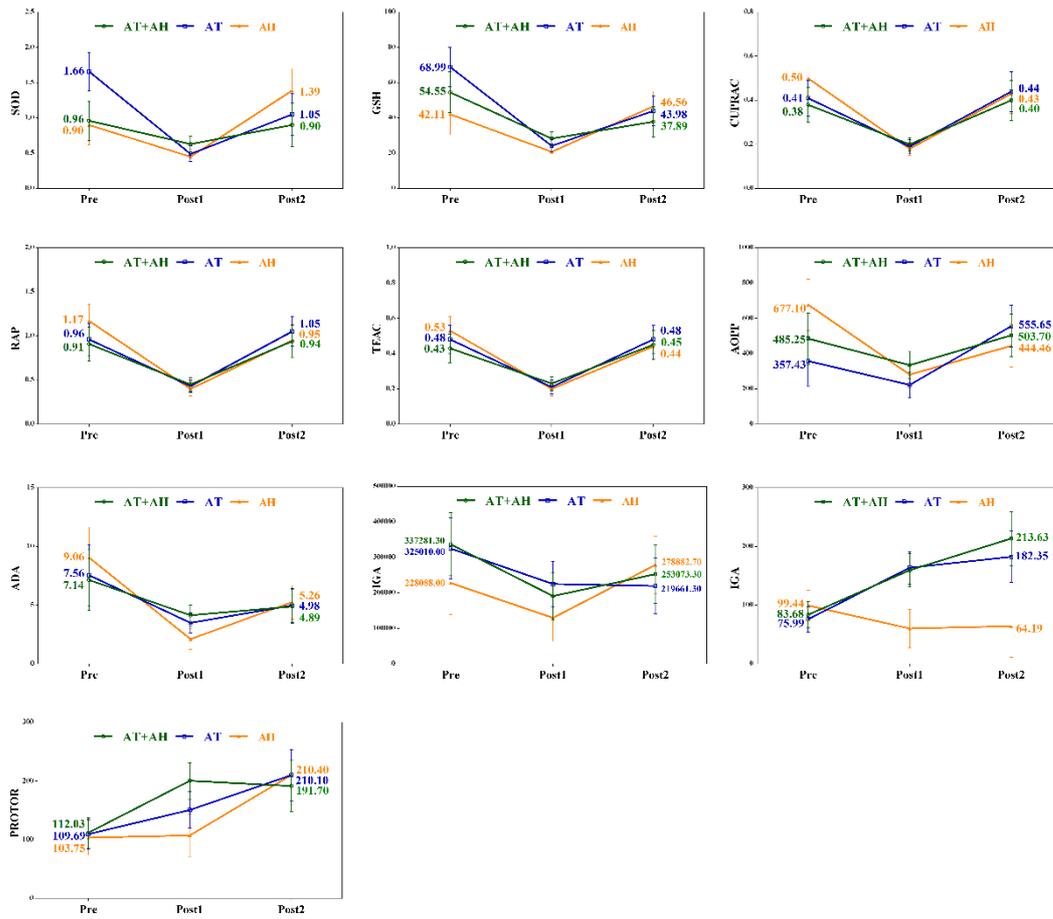


Figura 4.3 Evolución valores marcadores según tratamiento

En la Tabla 4.10 se muestra el descriptivo de los valores de los marcadores basales entre pacientes sanos y con LP, así como los resultados de las pruebas U de Mann-Whitney realizadas para comparar dichos valores entre ambos grupos de pacientes. Los resultados evidenciaron que los niveles de los marcadores SOD, GSH, CUPRAC, FRAP, TEAC, alfa amilasa e IGA de los pacientes sanos fueron significativamente inferiores a los de los pacientes con LP. En los marcadores AOPP, ADA, MPO y PROT no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 4.10 Descriptivo y comparativo valores de los marcadores basales entre pacientes sanos y con LPO

	Grupo, mediana (RI)		Prueba U de Mann-Whitney	
	Sanos	LPO	U	p-valor
SOD (U/mL)	0,60 (0,37 - 0,93)	0,73 (0,50 - 1,98)	2638	0,035
GSH (U/l)	31,15 (18,13 - 49,20)	40,10 (22,20 - 71,50)	2672,5	0,034
CUPRAC (mmol/L)	0,27 (0,16 - 0,38)	0,36 (0,26 - 0,49)	2895,5	0,002
FRAP (mmol/L)	0,72 (0,41 - 0,88)	0,91 (0,53 - 1,14)	2786,5	0,009
TEAC (mmol/L)	0,34 (0,23 - 0,42)	0,45 (0,28 - 0,54)	2801	0,007
AOPP (mmol/L)	259,10 (147,83 - 693,00)	448,20 (185,80 - 711,20)	2500,5	0,178
ADA (U/L)	3,60 (1,65 - 7,03)	5,00 (2,00 - 10,60)	2560	0,107
MPO (U/L)	423,80 (186,70 - 748,75)	356,60 (142,10 - 1.069,80)	2290,5	0,685
Alfa amilasa (IU/L)	114.890 (57.520 - 218.105)	219.490 (122.300 - 357.320)	2961	0,001
IGA (mg/dl)	28,85 (20,08 - 54,78)	82,10 (43,18 - 156,60)	2658,5	< 0,001
PROT (mg/dl)	101,47 (67,85 - 186,57)	67,33 (38,80 - 187,27)	1758	0,119

Marcadores salivales como pronóstico de LP.

Para determinar la capacidad discriminativa de los marcadores salivales en la predicción de LP, se calcularon las curvas ROC evaluando dicha capacidad mediante el valor del área bajo la curva (ABC).

En la Tabla 4.11 se observa que los marcadores con ABC mayores de 0,5 y, por tanto, estadísticamente significativos, fueron CUPRAC, FRAP, TEAC, AOPP, alfa amilasa e IGA. En la Figura 4.4 se muestran las áreas bajo la curva de todos los marcadores.

Tabla 4.11 Curvas ROC de los marcadores salivales.

Marcador	ABC	IC 95%	p-valor
SOD (U/mL)	0,555	0,403 - 0,707	0,463
GSH (U/l)	0,609	0,464 - 0,754	0,144
CUPRAC (mmol/L)	0,746	0,622 - 0,869	0,001
FRAP (mmol/L)	0,714	0,585 - 0,842	0,004
TEAC (mmol/L)	0,698	0,564 - 0,833	0,008
AOPP (mmol/L)	0,646	0,508 - 0,783	0,047
ADA (U/L)	0,556	0,407 - 0,705	0,452
MPO (U/L)	0,55	0,398 - 0,702	0,5
Alfa amilasa (IU/L)	0,639	0,504 - 0,778	0,048
IGA (mg/dl)	0,776	0,641 - 0,91	< 0,001
PROT (mg/dl)	0,455	0,305 - 0,605	0,543

ABC: área bajo la curva. IC: intervalo de confianza

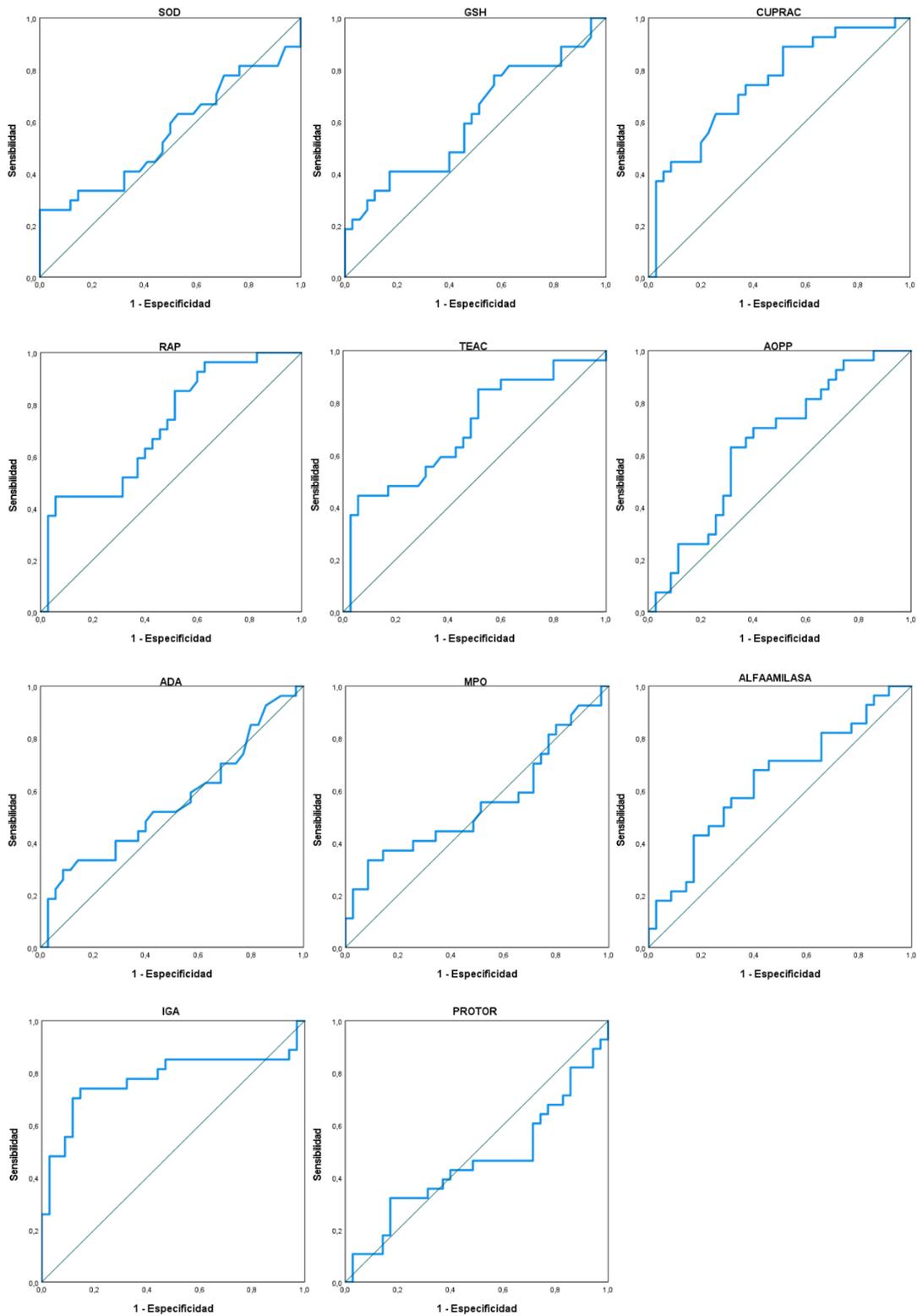


Figura 4.4 Curvas ROC marcadores salivales

Con los marcadores con ABC significativa ($p < 0,005$), se determinó el punto óptimo (valor del marcador a partir del cual se clasificaría un paciente como enfermo), considerando el valor del marcador en el que la sensibilidad y especificidad son lo más iguales y altas posibles).

Una vez establecidos los puntos, se calcularon los índices de validez diagnóstica: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo. En la Tabla 4.12 se muestran los resultados.

Tabla 4.12 Punto de corte e índices de validez diagnóstica

	Punto corte	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VP+ (IC 95%)	VP- (IC 95%)
CUPRAC (mmol/L)	0,27	70,37 (51,29 - 89,45)	65,71 (48,56 - 82,87)	61,29 (42,53 - 80,05)	74,19 (57,18 - 91,21)
FRAP (mmol/L)	0,58	66,67 (47,03 - 86,3)	57,14 (39,32 - 74,97)	54,55 (36,04 - 73,05)	68,97 (50,4 - 87,53)
TEAC (mmol/L)	0,29	74,07 (55,69 - 92,46)	51,43 (33,44 - 69,42)	54,05 (36,64 - 71,46)	72 (52,4 - 91,6)
AOPP (mmol/L)	221,15	74,07 (55,69 - 92,46)	51,43 (33,44 - 69,42)	54,05 (36,64 - 71,46)	72 (52,4 - 91,6)
Alfaamilasa (IU/L)	116.650	71,43 (52,91 - 89,95)	54,29 (36,35 - 72,22)	55,56 (37,93 - 73,18)	70,37 (51,29 - 89,45)
IGA (mg/dl)	48,85	74,07 (55,69 - 92,46)	85,29 (71,92 - 98,67)	80 (62,32 - 97,68)	80,56 (66,24 - 94,87)

En la Tabla 4.13 se muestra el descriptivo del diagnóstico de los pacientes según el punto de corte de cada uno de los marcadores.

Tabla 4.13 Pacientes según diagnóstico del marcador vs. referencia

Diagnóstico pronosticado según marcador	Diagnóstico referencia, <i>n</i>	
	LP	Sano
CUPRAC (mmol/L)		
LP	19	12
Sano	8	23
FRAP (mmol/L)		
LP	18	15
Sano	9	20
TEAC (mmol/L)		
LP	20	17
Sano	7	18
AOPP (mmol/L)		
LP	20	17
Sano	7	18
Alfa amilasa (IU/L)		
LP	20	16
Sano	8	19
IGA (mg/dl)		
LP	20	5
Sano	7	29

5. DISCUSIÓN

5.1. EFICACIA DEL TRATAMIENTO

El LPO es una enfermedad autoinmune y su diversa sintomatología puede disminuir la calidad de vida del paciente, debido a la dificultad de algunas funciones vitales como la ingestión de alimentos por dolor, escozor o picor en las mucosas (Stoopler y cols., 2003).

En el presente ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, se ha realizado comparando tres grupos de tratamiento: el acetónido triamcinolona al 0.2%, acetónido triamcinolona 0.2% + ácido hialurónico 0.1% y ácido hialurónico 0.1%, en orabase.

La calidad de vida mejora significativamente en los tres grupos, independientemente del tratamiento utilizado. Tanto el AH y AT o monoterapia mejoró todas las variables e índices Thongransom y EVA respecto a la severidad de las lesiones, sintomatología y la calidad de vida OHIP-14. El grupo que fue tratado con la combinación de AT + AH, no tuvo efectos adicionales significativos y cada compuesto actúa de forma efectiva por sí mismo. Por lo que ningún tratamiento resulta significativamente más eficaz que otro en cuanto a la mejora de los síntomas.

El control y la reducción de los síntomas en el LPO es principalmente en lo que se enfoca el tratamiento. Debido los periodos recurrentes con los que cursa la enfermedad y requiere un seguimiento continuo.

Hasta ahora, el tratamiento de elección de los pacientes con LPO ha sido el acetónido triamcinolona (corticoides tópicos) pero el principal problema son los efectos secundarios.

De menor a mayor potencia antiinflamatoria (Fenoll y cols., 2004) podemos clasificarlos en:

- Acetónido de tramcinolona al 0.1-0-3%
- Acetónido de fluocinolona al 0.05-0.1%
- Propionato de clobetasol al 0.025-0.05%

Se puede utilizar en suspensión acuosa o en orabase, hemos optado por el formato en orabase debido a su fácil aplicación y se deposita con una torunda directamente en las lesiones. En los grupos de tratamiento que hemos usado los corticoides tópicos, han sido los de menor potencia antiinflamatoria con un 0.2%.

Si el paciente no responde al tratamiento, se valoran los corticoides sistémicos u otras terapias. Los corticoides tópicos predisponen a candidiasis oral y se tendría que prescribir antimicóticos tópicos en algunas ocasiones. Por ese motivo, en este ensayo clínico aleatorizado queremos comprobar la eficacia del ácido hialurónico, ya que todos los tratamientos mejoran la calidad de vida y así no tenemos que exponer al paciente a terapias con corticoides, usando otras terapias alternativas como el ácido hialurónico que no causen efectos secundarios (Bruckmann y cols., 2020).

El ácido hialurónico es un componente importante en la matriz extracelular y está presente en varios fluidos corporales. Tiene propiedades antiedematosas, antiinflamatorias, bacteriostáticas, fungistáticas, proangiogénicas y promueve la cicatrización de los tejidos. Los hallazgos de nuestro estudio son parcialmente consistentes con los de investigaciones previas, que han demostrado su beneficio para mejorar los síntomas del LPO (Alshammari y cols., 2018; Hashem y cols., 2019; Nolan y cols., 2009). Nuestra muestra es grande, ya que tratamos a 60 pacientes con LPO y 35 del grupo control, en el estudio de Youssef y cols. se tratan a 20 pacientes y sus resultados con el ácido hialurónico al 0.2% es significativamente más eficaz que los corticoides tópicos (Dental y cols., 2019). En el estudio de Shetty y cols. se trataron 50 pacientes con un grupo de ácido hialurónico y otro de placebo, los resultados fueron que el grupo de ácido hialurónico redujo los síntomas y tamaño de las lesiones frente al placebo (Shetty y cols., 2016), por lo tanto, ambos estudios encontraron que el AH al 0.2% redujo significativamente los síntomas y el tamaño de las lesiones comparado con el placebo. Sin embargo, nuestro estudio presenta una nueva perspectiva al combinar

ambos tratamientos AT y AH y comprobamos que no incrementa la eficacia, este hallazgo es decisivo para las decisiones clínicas.

En otro estudio, Nolan A y cols. en 2009 (Nolan y cols., 2009) evaluaron el tratamiento en gel de HA al 0.2% en comparación con el placebo en adultos con LPO ulcerativo, los resultados demuestran que hubo un alivio significativo en el dolor a corto plazo, mejoró la calidad de vida de los pacientes, aunque fue transitorio y desapareció a las 4 horas después de la aplicación del tratamiento. El estudio de Hashem y cols (Hashem y cols., 2019) evaluó el HA al 0.2% y la triamcinolona en 40 pacientes, se encontraron con que el AH reducía el dolor y los signos del LPO, pero sin diferencias significativas en el grado de eritema entre los tratamientos.

Polizzi y cols. en su estudio con 38 pacientes (Polizzi y cols., 2023) en 2021 trataron a dos grupos uno de ellos con tracólimus y otro con enjuague de ácido hialurónico y ambos tratamientos fueron eficaces y redujo los signos y síntomas del LPO, sin embargo, el grupo tratado con tracólimus mostró una mejora más significativa comparada con el grupo del enjuague de AH. Esto podría deberse a la acción inmunomoduladora más potente del tracólimus, que inhibe la activación de los linfocitos T, es un factor importante en la patogenia del LPO. El colutorio podría ser más efectivo en casos menos severos.

En 2021 el estudio de Santonocito y cols (Polizzi y cols., 2023) investigaron en 38 pacientes el uso de un colutorio antiinflamatorio compuesto por hidróxido de calcio 10%, ácido hialurónico 0.3%, umbeliferona y proantocianidinas oligoméricas, en comparación con clobetasol 0.1% concluyeron que en las formas más severas de liquen plano oral el tratamiento de elección es el clobetasol.

El ácido hialurónico es un tratamiento con perfil de seguridad, sobre todo para disminuir el dolor y mejorar las lesiones orales de liquen plano oral, mejorando la calidad de vida de los pacientes. En nuestro estudio el AH fue bien tolerado por los pacientes, con ausencia de efectos secundarios adversos, reafirmando su perfil de seguridad para el tratamiento a largo plazo para esta enfermedad crónica.

Por lo que podemos concluir que el ácido hialurónico es un tratamiento seguro, no invasivo y, además, no tiene efectos adversos. Es importante recalcar que no hay un protocolo estándar para el tratamiento del liquen plano oral.

5.2. MARCADORES SALIVALES EN PACIENTES CON LIQUEN PLANO ORAL A LO LARGO DEL ENSAYO CLÍNICO

La saliva es un fluido oral en el que están presentes diversos marcadores, es un medio no invasivo y de fácil acceso para realizar análisis (Llena Puy, 2006). Es interesante investigar acerca de los marcadores y de esta vía para la toma de muestras. Podemos sacar mucha información de la saliva de nuestros pacientes (Mandel, 1989). Es menos invasivo que una biopsia oral, que hasta ahora, es el único método diagnóstico del LPO.

Se tomaron muestras salivales de los pacientes con LPO el primer día antes de hacer la tartrectomía y también después de realizar el tratamiento. La tercera muestra salival fue al mes. Los resultados fueron que los marcadores: SOD, GSH, CUPRAC, FRAP, TEAC, AOPP, ADA y alfa amilasa tuvieron un cambio significativo a lo largo del ensayo, independientemente del grupo de tratamiento. Sobre todo, los marcadores disminuyeron en la 2ª muestra salival, es decir, después de la limpieza bucal, pero después en la 3ª muestra aumentaban y volvían a tener los marcadores al mismo nivel que la primera muestra. Podría ser porque a lo largo de los días, a pesar de que al paciente se le dan instrucciones de higiene oral, no cambian sus hábitos y vuelven a los niveles iniciales. Quizá, se necesitan mejoras o revisiones recurrentes para que el paciente mejore su higiene oral (García-Pola y cols., 2019).

El marcador de las proteínas totales fue aumentando y solo hubo una diferencia significativa hasta que había pasado el mes, en la última muestra salival.

Una teoría emergente sugiere que el estrés oxidativo tiene un papel importante en la patogénesis y malignización del LPO (Gonzaga y cols., 2023; Tvarijonaviciute y cols., 2017a; Wang y cols., 2021) Los estudios han demostrado que los pacientes con LPO tienen niveles elevados de especies reactivas de oxígeno y una actividad antioxidante

reducida en saliva (Battino y cols., 2008; Tvarijonaviciute y cols., 2017a). En nuestro estudio también abordamos el papel del estrés oxidativo en el tratamiento del LPO. Los resultados indican que, aunque los tratamientos mejoran los síntomas de los pacientes, no hubo cambios significativos en los biomarcadores de estrés oxidativo en la saliva. Varios estudios han investigado sobre los niveles de SOD en pacientes con LPO, observando niveles elevados comparados con los controles sanos (Azizi y Farshchi, 2012). Así, Darczuk y cols (Darczuk y cols., 2016) encontraron que las concentraciones medias de GSH salival en pacientes con LPO eran significativamente más bajas en los pacientes con formas reticulares y erosivos, en comparación con el grupo control, todo ello, podría indicar una deficiencia en la defensa antioxidante. Nosotros encontramos que los niveles de todos los biomarcadores salivales disminuyen después de la limpieza dental en todos los grupos de tratamiento, así un mantenimiento regular con una buena higiene puede sustentar y mejorar los resultados, ayudando a mantener unos niveles bajos de inflamación y estrés oxidativo (Bianco y cols., 2019; Garcia-Pola y cols., 2019; Stone y cols., 2015).

5.3. MARCADORES SALIVALES COMO PRONÓSTICO DE LIQUEN PLANO ORAL

El liquen plano oral es una enfermedad autoinmune, en la que se desencadena un proceso inflamatorio. Los pacientes con liquen plano oral presentan los marcadores salivales CUPRAC, FRAP, TEAC, AOPP, alfa amilasa e IGA estadísticamente significativos y podrían tener capacidad discriminativa para diagnosticar el liquen plano oral frente a los pacientes sanos.

La alfa-amilasa es una de las principales enzimas salivales en los humanos, por lo que podría ser un indicador de estrés y ansiedad. Los pacientes que presentan LPO con síntomas suelen tener un estrés o ansiedad alto, debido a las molestias y el dolor. Sería comprensible que tengan esta enzima en niveles elevados en comparación con el grupo control. En otros estudios se ha comprobado que pacientes con LPO presentan aumentos de óxido nítrico y proteína C reactiva (Tvarijonaviciute y cols., 2017b).

Hay otros estudios como el de Singh S. y cols (Singh y cols., 2022) en el que se demuestra que hay mayores niveles de malondialdehído (MDA) en pacientes con LPO que en los controles.

En el ensayo clínico de Zhend-Da Zhu y cols. se habla de que el desequilibrio de la respuesta inmune mediada por Th1/Th2 contribuye al LPO. Ciertas citocinas salivales como MIP-1 α , MIP-1 β , GM-CSF e IL-6, se correlacionan positivamente con la gravedad del LPO y tienen un alto potencial como biomarcadores para diagnosticar y predecir el pronóstico del LPO (Zhu y Cols., 2022).

En otras investigaciones como el de Sezer y cols. (Sezer y cols., 2007) con grupos controles y con pacientes de LPO observaron que los pacientes con LPO presentan mayores niveles de óxido nítrico (NO), malondialdehído (MDA) y superóxido dismutasa (SOD) y niveles menores de catalasa eritrocítica (CAT), estos datos sugieren que el aumento del estrés oxidativo, el aumento de la peroxidación lipídica y un desequilibrio en el sistema de defensa antioxidante puede estar involucrado en la patogénesis del LP.

Los pacientes con LPO debido a la patogénesis de las lesiones tienen radicales libres y daño oxidativo que puede elevar algunos marcadores salivales.

En la revisión sistemática de Jie Wang y cols. (Wang y cols., 2021b) ayuda a aclarar el perfil del estrés oxidativo y los marcadores del estado antioxidante en pacientes con LPO, aunque la evidencia científica es bastante heterogénea y se necesitan más estudios al respecto.

En el estudio de Pires y cols. se analizaron los biomarcadores salivares para identificar trastornos psicológicos en pacientes con LPO y las conclusiones fueron que el cortisol es el biomarcador más cuantificado para identificar trastornos psicológicos (Pires y cols., 2023).

La influencia de los corticoides en el estrés oxidativo es compleja y puede variar dependiendo del contexto (Battino y cols., 2008; Gonzaga y cols., 2023; Wang y cols., 2021a), aunque los corticoides pueden reducir el estrés oxidativo a corto plazo por sus efectos antiinflamatorios, si el uso es prolongado puede llevar a aumento de estrés oxidativo debido a los efectos secundarios como la hiperglucemia y la alteración del metabolismo lipídico. Esto recalca la importancia de un manejo controlado del uso de corticoides para maximizar los beneficios y minimizar los riesgos (Lodi y cols., 2020).

El uso de saliva como medida del estrés oxidativo en LPO tiene sus limitaciones, ya que todavía faltan procesos por estandarizar en el tiempo de recolección de la saliva, y la necesidad de estimularla o centrifugarla después del muestreo, la temperatura, tiempo de almacenamiento y los métodos de análisis siguen siendo difíciles de alcanzar (Waingade y cols., 2022).

Es importante tener unas expectativas realistas y entender que los cambios, tanto en el SOD como en TAC, requieren de tiempo. Mantener un enfoque a largo plazo y la evaluación continua es clave para ver mejoras significativas. Debemos plantearnos las razones de la ausencia de efectos sinérgicos en el estudio, podría ser debido a la saturación de los mecanismos de acción (Chou, 2006) los componentes del tratamiento AH y AT podrían actuar sobre los mismos receptores o vías metabólicas, llevando a una saturación en la eficacia cuando se usan juntos, quizás, sería interesante valorar la proporción de AH y AT utilizada en el estudio.

Las **limitaciones** de nuestra investigación incluyen el número de pacientes analizados y el tiempo de tratamiento. Hemos tratado a los pacientes durante 4 semanas y es una duración relativamente corta, a pesar de que le hemos hecho un seguimiento durante 3 meses, se sugiere planificar y ejecutar un estudio de seguimiento de mayor duración. Esto permitirá realizar una evaluación más exhaustiva y detallada de los efectos a largo plazo del tratamiento, proporcionando una visión más completa sobre la sostenibilidad y la evolución de los resultados terapéuticos. Además, sería aconsejable tener otros

factores en cuenta, como la dieta, el estilo de vida, condiciones de salud, todo ello nos llevaría a reflexionar sobre la necesidad de tratamientos personalizados basados en la severidad y respuesta de los pacientes al liquen plano oral.

Para aumentar la robustez y la generalización de los resultados, se recomienda llevar a cabo investigaciones con un mayor número de participantes. Esto mejorará no solo la capacidad del estudio para detectar diferencias estadísticamente significativas, sino que también permitirá realizar análisis más complejos y específicos que puedan ajustarse a diferentes subgrupos poblacionales.

A pesar de que hay estudios recientes en este campo, todavía queda mucho por avanzar, y sería conveniente destacar otras **posibles líneas futuras de investigación**. La saliva es un fluido accesible y podría ser utilizado como un método diagnóstico para el LPO, ya que, actualmente, se siguen necesitando métodos invasivos. Otra línea de investigación sería la experimentación con diferentes concentraciones o formulaciones, para explorar la eficacia de los compuestos utilizados como posibles opciones de tratamiento, tanto corticoides tópicos como ácido hialurónico. Ajustando la dosis podría revelar mejores potenciales en la mejoría clínica y por tanto en su efectividad.

Por último, sería interesante investigar sobre las distintas interacciones que podrían llevarse a cabo en los componentes de las formulaciones, obtendríamos perspectivas sobre sinergias o antagonismos que afecten a los resultados del tratamiento.

6. CONCLUSIONES

Al analizar los resultados del estudio llegamos a las siguientes conclusiones:

- El uso de ácido hialurónico en monoterapia o combinado con corticoides tópicos como tratamiento para el LPO durante 1 mes, muestra efectos positivos en la severidad, la ansiedad-depresión y calidad de vida, mejorando las variables Thongprasom, Arduino, HAD y OHIP-14 con respecto a los valores iniciales.
- La sintomatología del LPO medida con la escala visual analógica del dolor (EVA) al mes de finalizar el tratamiento y a los 3 meses de seguimiento mejora respecto a los valores iniciales.
- Los marcadores salivales SOD, GSH, CUPRAC, FRAP, TEAC, AOPP, APA y Alfa amilasa mejoraron, sobre todo, después de hacer la tartrectomía, pero volvían a niveles iniciales a las 4 semanas.
- Los pacientes con liquen plano oral presentan un aumento significativo de los biomarcadores salivales oxidantes y una reducción del sistema antioxidante con respecto al grupo control.
- El estado antioxidante/oxidante de la saliva puede servir como biomarcador eficiente para el tratamiento de los pacientes con liquen plano oral. Por lo que la saliva podría considerarse como un fluido apropiado para el diagnóstico, estudio y control del LPO.

Sería interesante investigar en la línea del ácido hialurónico como alternativa en el tratamiento del LPO, para evitar los efectos secundarios de los corticoides tópicos. Además, si pudiéramos ahondar en el campo de los marcadores salivales como método diagnóstico sería beneficioso, ya que es un procedimiento no invasivo, su recolección y procesamiento son muy sencillos y hay mucha disponibilidad.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Alshammari, N., Shafshak, S., & Ali, M. S. (2018). Effect of 0.8% Hyaluronic Acid in Conventional Treatment of Moderate to Severe Chronic Periodontitis. *Article in The Journal of Contemporary Dental Practice*. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-2294>
- Arnao, M. B., Cano, A., & Acosta, M. (2001). The hydrophilic and lipophilic contribution to total antioxidant activity. *Food Chemistry*, *73*(2), 239–244. [https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(00\)00324-1](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(00)00324-1)
- Azizi, A., & Farshchi, F. (2012). Comparison of salivary and plasma antioxidant levels in lichen planus patients and healthy subjects. *Journal of Oral Pathology & Medicine: Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, *41*(7), 524–526. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0714.2012.01138.X>
- Bagan, J., Compilato, D., Paderni, C., Campisi, G., Panzarella, V., Picciotti, M., Lorenzini, G., & Di Fede, O. (2012). Topical Therapies for Oral Lichen Planus Management and their Efficacy: A Narrative Review. *Current Pharmaceutical Design*, *18*(34), 5470–5480. <https://doi.org/10.2174/138161212803307617>
- Bagán, J. V, González Moles, M. Á., & Ramos García, P. (2021). *Medicina y Patología Bucal* (Medicina Oral S. L.).
- Battino, M., Greabu, M., Totan, A., Bullon, P., Bucur, A., Tovar, S., Mohora, M., Didilescu, A., Parlatescu, I., Spinu, T., & Totan, C. (2008). Oxidative stress markers in oral lichen planus. *BioFactors*, *33*(4), 301–310. <https://doi.org/10.1002/BIOF.5520330406>
- Benzie, I. F. F., & Strain, J. J. (1996). The Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) as a Measure of “Antioxidant Power”: The FRAP Assay. *Analytical Biochemistry*, *239*(1), 70–76. <https://doi.org/10.1006/ABIO.1996.0292>
- Bermejo-Fenoll, A., Sánchez-Siles, M., López-Jornet, P., Camacho-Alonso, F., & Salazar-Sánchez, N. (2010). A retrospective clinicopathological study of 550 patients with oral lichen planus in south-eastern Spain. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, *39*(6), 491–496. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0714.2010.00894.X>
- Bianco, L., Romano, F., Maggiora, M., Bongiovanni, L., Guzzi, N., Curmei, E., Arduino, P. G., & Aimetti, M. (2019). Effect of sonic versus manual supervised toothbrushing on both clinical and biochemical profiles of patients with desquamative gingivitis associated with oral lichen planus: A randomized controlled trial. *International Journal of Dental Hygiene*, *17*(2), 161–169. <https://doi.org/10.1111/IDH.12377>
- Braga, F. T. M. M., Santos, A. C. F., Bueno, P. C. P., Silveira, R. C. C. P., Santos, C. B., Bastos, J. K., & Carvalho, E. C. (2015). Use of Chamomilla recutita in the Prevention and Treatment of Oral Mucositis in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Randomized, Controlled, Phase II Clinical Trial. *Cancer Nursing*, *38*(4), 322–329. <https://doi.org/10.1097/NCC.000000000000194>
- Brennan, M. T., Madsen, L. S., Saunders, D. P., Napenas, J. J., McCreary, C., Ni Riordain, R., Pedersen, A. M. L., Fedele, S., Cook, R. J., Abdelsayed, R., Llopiz, M. T., Sankar, V., Ryan, K., Culton, D. A., Akhlef, Y., Castillo, F., Fernandez, I.,

- Jurge, S., Kerr, A. R., ... Ruzicka, T. (2022). Efficacy and safety of a novel mucoadhesive clobetasol patch for treatment of erosive oral lichen planus: A phase 2 randomized clinical trial. *Journal of Oral Pathology & Medicine : Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 51(1), 86–97.
<https://doi.org/10.1111/JOP.13270>
- Bruckmann, C., Seemann, R., Rappersberger, K., Rausch-Fan, X., Haririan, H., & Dvorak, G. (2020). Is topical application of hyaluronic acid in oral lichen planus effective? A randomized controlled crossover study. *Applied Sciences (Switzerland)*, 10(22), 1–14. <https://doi.org/10.3390/APP10227988>
- Campos, C., Guzmán, R., López-Fernández, E., & Casado, Á. (2009). Evaluation of the copper(II) reduction assay using bathocuproinedisulfonic acid disodium salt for the total antioxidant capacity assessment: The CUPRAC–BCS assay. *Analytical Biochemistry*, 392(1), 37–44.
<https://doi.org/10.1016/J.AB.2009.05.024>
- Cerero Lapedra, R. (1992). *Liquen plano oral: estudio clinicopatológico*.
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=14653>
- Chou, T. C. (2006). Theoretical Basis, Experimental Design, and Computerized Simulation of Synergism and Antagonism in Drug Combination Studies. *Pharmacological Reviews*, 58(3), 621–681.
<https://doi.org/10.1124/PR.58.3.10>
- Darczuk, D., Krzysciak, W., Vyhouskaya, P., Kesek, B., Galecka-Wanatowicz, D., Lipska, W., Kaczmarzyk, T., Gluch-Lutwin, M., Mordyl, B., & Chomyszyn-Gajewska, M. (2016). Salivary oxidative status in patients with oral lichen planus. *Journal of Physiology and Pharmacology : An Official Journal of the Polish Physiological Society*, 67(6), 885–894.
<https://europepmc.org/article/med/28195069>
- De Sousa, F. A. C. G., & Rosa, L. E. B. (2008). Oral lichen planus: clinical and histopathological considerations. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 74(2), 284–292. [https://doi.org/10.1016/S1808-8694\(15\)31102-2](https://doi.org/10.1016/S1808-8694(15)31102-2)
- Dental, A., Youssef, M. I., El Sayed, N. M., Darwis, Z. E., & Fahmy, R. A. (2019). Youssef et al. Hyaluronic Acid Versus Corticosteroids in the Treatment of OLP THE EFFECT OF TOPICALLY APPLIED HYALURONIC ACID GEL VERSUS TOPICAL CORTICOSTEROID IN THE TREATMENT OF EROSIVE ORAL LICHEN PLANUS. *Journal*, 44, 57–63.
- Didona, D., Caposiena Caro, R. D., Sequeira Santos, A. M., Solimani, F., & Hertl, M. (2022). Therapeutic strategies for oral lichen planus: State of the art and new insights. *Frontiers in Medicine*, 9.
<https://doi.org/10.3389/FMED.2022.997190>
- Endo, H., Rees, T. D., Niwa, H., Kuyama, K., Maya Oshima, Serizawa, T., Tanaka, S., Iijima, M., Masamichi Komiya, Ito, T., Endo, H., Rees, T. D., Niwa, H., Kuyama, K., Maya Oshima, Serizawa, T., Tanaka, S., Iijima, M., Masamichi Komiya, & Ito, T. (2018). Desquamative Gingivitis: Early Sign of Mucous Membrane Pemphigoid and Pemphigus Vulgaris. *Periodontology and Dental Implantology*. <https://doi.org/10.5772/INTECHOPEN.77258>

- Fenoll, B., López-Jornet, A. *, & Pía. (2004). Liquen plano oral: Naturaleza, aspectos clínicos y tratamiento. *RCOE*, 9(4), 395–408.
https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1138-123X2004000400003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- García-Pola, M. J., Rodríguez-López, S., Fernánz-Vigil, A., Bagán, L., & García-Martín, J. M. (2019). Oral hygiene instructions and professional control as part of the treatment of desquamative gingivitis. Systematic review. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 24(2), e136.
<https://doi.org/10.4317/MEDORAL.22782>
- García-Pola Vallejo, M. J., & García Martín, J. M. (2008). Tratamiento del liquen plano oral: una revisión. *Avances En Odontoestomatología*, 24(1).
<https://doi.org/10.4321/S0213-12852008000100004>
- Gonzaga, A. K. G., Vasconcelos, R. C., Lopes, M. L. D. de S., Medeiros, M. R. de S., de Araújo, A. A., da Silveira, É. J. D., & de Medeiros, A. M. C. (2023). Oxidative stress markers in the saliva of patients with oral lichen planus. *Pathology, Research and Practice*, 248. <https://doi.org/10.1016/J.PRP.2023.154569>
- González-Moles, M. Á., Ruiz-Ávila, I., González-Ruiz, L., Ayén, Á., Gil-Montoya, J. A., & Ramos-García, P. (2019). Malignant transformation risk of oral lichen planus: A systematic review and comprehensive meta-analysis. *Oral Oncology*, 96, 121–130.
<https://doi.org/10.1016/J.ORALONCOLOGY.2019.07.012>
- Gonzalez-Moles, M. A., Ruiz-Avila, I., Rodriguez-Archilla, A., Morales-Garcia, P., Mesa-Aguado, F., Bascones-Martinez, A., & Bravo, M. (2003). Treatment of severe erosive gingival lesions by topical application of clobetasol propionate in custom trays. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 95(6), 688–692. <https://doi.org/10.1067/MOE.2003.139>
- Gordon, S. C., & Daley, T. D. (1997). Foreign body gingivitis: clinical and microscopic features of 61 cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 83(5), 562–570.
[https://doi.org/10.1016/S1079-2104\(97\)90121-9](https://doi.org/10.1016/S1079-2104(97)90121-9)
- Gorsky, M., Epstein, J. B., Hasson-Kanfi, H., & Kaufman, E. (2004). Smoking habits among patients diagnosed with oral lichen planus. *Tobacco Induced Diseases*, 2(2), 103. <https://doi.org/10.1186/1617-9625-2-2-103>
- Hashem, A. S., Issrani, R., Elsayed, T. E. E., & Prabhu, N. (2019). Topical hyaluronic acid in the management of oral lichen planus: A comparative study. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 10(2), e12385.
<https://doi.org/10.1111/JICD.12385>
- Husein-ElAhmed, H., Gieler, U., & Steinhoff, M. (2019). Lichen planus: a comprehensive evidence-based analysis of medical treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 33(10), 1847–1862.
<https://doi.org/10.1111/JDV.15771>
- Karagoz, G., Bektas-Kayhan, K., & Unur, M. (2016). Desquamative gingivitis: A review. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 50(2), 54.
<https://doi.org/10.17096/JIUF.57228>

- Llena Puy, C. (2006). La saliva en el mantenimiento de la salud oral y como ayuda en el diagnóstico de algunas patologías. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal (Internet)*, 11(5), 449–455.
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1698-69462006000500015&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Lo Russo, L., Fedele, S., Guiglia, R., Ciavarella, D., Lo Muzio, L., Gallo, P., Di Liberto, C., & Campisi, G. (2008). Diagnostic pathways and clinical significance of desquamative gingivitis. *Journal of Periodontology*, 79(1), 4–24.
<https://doi.org/10.1902/JOP.2008.070231>
- Lodi, G., Manfredi, M., Mercadante, V., Murphy, R., & Carrozzo, M. (2020). Interventions for treating oral lichen planus: corticosteroid therapies. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(2).
https://doi.org/10.1002/14651858.CD001168.PUB3/MEDIA/CDSR/CD001168/IMAGE_T/TCD001168-CMP-004-09.XXX
- Lopez-Jornet, P., Martinez-Canovas, A., & Pons-Fuster, A. (2014). Salivary biomarkers of oxidative stress and quality of life in patients with oral lichen planus. *Geriatrics & Gerontology International*, 14(3), 654–659.
<https://doi.org/10.1111/GGI.12153>
- Louisy, A., Humbert, E., & Samimi, M. (2024). Oral Lichen Planus: An Update on Diagnosis and Management. *American Journal of Clinical Dermatology*, 25(1), 35–53. <https://doi.org/10.1007/S40257-023-00814-3>
- Maderal, A. D., Lee Salisbury, P., & Jorizzo, J. L. (2018). Desquamative gingivitis: Clinical findings and diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 78(5), 839–848. <https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2017.05.056>
- Maes, P., Donadio-Andréi, S., Louwagie, M., Couté, Y., Picard, G., Lacoste, C., Bruley, C., Garin, J., Ichai, P., Faivre, J., Jaquinod, M., & Brun, V. (2017). *Introducing plasma/serum glycodepletion for the targeted proteomics analysis of cytolysis biomarkers*.
<https://doi.org/10.1016/j.talanta.2017.04.042>
- Mandel, I. D. (1989). The role of saliva in maintaining oral homeostasis. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 119(2), 298–304.
<https://doi.org/10.14219/jada.archive.1989.0211>
- Meza, S. C., Cok, C. C., & Bascones-Martínez, A. (2015). Malignización del liquen plano oral (LPO). *Avances En Odontoestomatología*, 31(5), 323–329.
<https://doi.org/10.4321/S0213-12852015000500005>
- Mignogna, M. D., Fedele, S., Lo Russo, L., Mignogna, C., de Rosa, G., & Porter, S. R. (2007). Field cancerization in oral lichen planus. *European Journal of Surgical Oncology : The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 33(3), 383–389.
<https://doi.org/10.1016/J.EJSO.2006.09.028>
- Miranda, K. M., Espey, M. G., & Wink, D. A. (2001). A Rapid, Simple Spectrophotometric Method for Simultaneous Detection of Nitrate and Nitrite. *Nitric Oxide*, 5(1), 62–71. <https://doi.org/10.1006/NIOX.2000.0319>

- Mollaoglu, N. (2000). Oral lichen planus: a review. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 38(4), 370–377. <https://doi.org/10.1054/BJOM.2000.0335>
- Navazesh, M., & Kumar, S. K. S. (2008). Measuring salivary flow: challenges and opportunities. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 139 Suppl, 35S-40S. <https://doi.org/10.14219/JADA.ARCHIVE.2008.0353>
- Nolan, A., Badminton, J., Maguire, J., & Seymour, R. A. (2009). The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of oral lichen planus. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 38(3), 299–303. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0714.2008.00739.X>
- Nunes, G. P., Pirovani, B. O., Nunes, L. P., Silva, A. N. A., Morábito, M. J. S. D., Nunes-Júnior, N. A., Delbem, A. C. B., & Ferrisse, T. M. (2022). Does oral lichen planus aggravate the state of periodontal disease? A systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, 26(4), 3357–3371. <https://doi.org/10.1007/S00784-022-04387-Z>
- Pires, A. L. P. V., Alves, L. D. B., da Silva, A. M., Arsati, F., Lima-Arsati, Y. B. de O., dos Santos, J. N., Calumby, R. T., & Freitas, V. S. (2023). Salivary biomarkers to evaluate psychological disorders in oral lichen planus: A systematic review with meta-analysis. *Oral Diseases*, 29(7), 2734–2746. <https://doi.org/10.1111/ODI.14385>
- Polizzi, A., Santonocito, S., Lo Giudice, A., Alibrandi, A., De Pasquale, R., & Isola, G. (2023). Analysis of the response to two pharmacological protocols in patients with oral lichen planus: A randomized clinical trial. *Oral Diseases*, 29(2), 755–763. <https://doi.org/10.1111/ODI.13960>
- Sciuca, A. M., Toader, M. P., Stelea, C. G., Maftei, G. A., Ciurcanu, O. E., Stefanescu, O. M., Onofrei, B. A., & Popa, C. (2022). Desquamative Gingivitis in the Context of Autoimmune Bullous Dermatoses and Lichen Planus-Challenges in the Diagnosis and Treatment. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 12(7). <https://doi.org/10.3390/DIAGNOSTICS12071754>
- Scully, C., & Carrozzo, M. (2008). Oral mucosal disease: Lichen planus. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 46(1), 15–21. <https://doi.org/10.1016/J.BJOMS.2007.07.199>
- Scully, C., & Porter, S. R. (1997). The clinical spectrum of desquamative gingivitis. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 16(4), 308–313. [https://doi.org/10.1016/S1085-5629\(97\)80021-1](https://doi.org/10.1016/S1085-5629(97)80021-1)
- Sezer, E., Ozugurlu, F., Ozyurt, H., Sahin, S., & Etikan, I. (2007). Lipid peroxidation and antioxidant status in lichen planus. *Clinical and Experimental Dermatology*, 32(4), 430–434. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2230.2007.02436.X>
- Sharma, S., Saimbi, C. S., & Koirala, B. (2008). Erosive oral lichen planus and its management: A case series. *Journal of the Nepal Medical Association*, 47(170), 86–90. <https://doi.org/10.31729/JNMA.319>
- Shetty, R. R., Burde, K. N., & Guttal, K. S. (2016). The Efficacy of Topical Hyaluronic Acid 0.2% in the Management of Symptomatic Oral Lichen Planus. *Journal of*

- Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, 10(1), ZC46.
<https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/15934.7101>
- Shklar, G. (1972). Lichen planus as an oral ulcerative disease. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, 33(3), 376–388.
[https://doi.org/10.1016/0030-4220\(72\)90467-7](https://doi.org/10.1016/0030-4220(72)90467-7)
- Singh, S., Singh, J., Biradar, B., Sonam, M., Chandra, S., & Samadi, F. (2022). Evaluation of salivary oxidative stress in oral lichen planus using malonaldehyde. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology: JOMFP*, 26(1), 26. https://doi.org/10.4103/JOMFP.JOMFP_333_21
- Stone, S. J., Heasman, P. A., Staines, K. S., & McCracken, G. I. (2015). The impact of structured plaque control for patients with gingival manifestations of oral lichen planus: a randomized controlled study. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(4), 356–362. <https://doi.org/10.1111/JCPE.12385>
- Stoopler, E. T., Sollecito, T. P., & DeRossi, S. S. (2003). Desquamative Gingivitis: Early Presenting Symptom of Mucocutaneous Disease. *Quintessence International*, 34(8), 582–586.
<https://repository.upenn.edu/handle/20.500.14332/9133>
- Suresh, L., & Neiders, M. E. (2012). Definitive and differential diagnosis of desquamative gingivitis through direct immunofluorescence studies. *Journal of Periodontology*, 83(10), 1270–1278.
<https://doi.org/10.1902/JOP.2012.110627>
- Tvarijonaviciute, A., Aznar-Cayuella, C., Rubio, C. P., Ceron, J. J., & López-Jornet, P. (2017a). Evaluation of salivary oxidate stress biomarkers, nitric oxide and C-reactive protein in patients with oral lichen planus and burning mouth syndrome. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 46(5), 387–392.
<https://doi.org/10.1111/JOP.12522>
- Van der Meij, E. H., & Van der Waal, I. (2003). Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 32(9), 507–512. <https://doi.org/10.1034/J.1600-0714.2003.00125.X>
- Waingade, M., Medikeri, R. S., & Gaikwad, S. (2022). Effectiveness of hyaluronic acid in the management of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Dental Anesthesia and Pain Medicine*, 22(6), 405.
<https://doi.org/10.17245/JDAPM.2022.22.6.405>
- Wang, J., Yang, J., Wang, C., Zhao, Z., & Fan, Y. (2021a). Systematic Review and Meta-Analysis of Oxidative Stress and Antioxidant Markers in Oral Lichen Planus. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021(1), 9914652.
<https://doi.org/10.1155/2021/9914652>
- Wickham LF. (1895). Sur un signe pathognomonique delichen du Wilson (lichen plan) stries et punctuations grisatres. *Ann Dermatol Syph*, 6, 17–20.
- Witko-Sarsat, V., Friedlander, M., Capeillere-Blandin, C., Nguyen-Khoa, T., Nguyen, A. T., Zingraff, J., Jungers, P., & Descamps-Latscha, B. (1996). Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney International*, 49, 1304–1313. <https://doi.org/10.1038/ki.1996.186>

- Wu, T., Bai, Y., Jing, Y., & Chen, F. (2024a). What can we learn from treatments of oral lichen planus? *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 14. <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2024.1279220>
- Yoshizawa, J. M., Schafer, C. A., Schafer, J. J., Farrell, J. J., Paster, B. J., & Wong, D. T. W. (2013). Salivary biomarkers: toward future clinical and diagnostic utilities. *Clinical Microbiology Reviews*, 26(4), 781–791. <https://doi.org/10.1128/CMR.00021-13>
- Zhu, Z. Da, Ren, X. M., Zhou, M. M., Chen, Q. M., Hua, H., & Li, C. L. (2022). Salivary cytokine profile in patients with oral lichen planus. *Journal of Dental Sciences*, 17(1), 100. <https://doi.org/10.1016/J.JDS.2021.06.013>

8. TRABAJOS RELACIONADOS CON LA TESIS

Firma: JAIME MIGUEL PERIS RIERA. Fecha-hora: 02/06/2022 22:45:41. Error del certificado: CN=AC FMT Usuals OU=Ceas O=INSTITUCIÓES.
Firma: MARIA SENENA CORBALAN GARCIA. Fecha-hora: 03/06/2022 09:45:25. PuertoCnpo: VICERRECTORA DE INVESTIGACIÓN (UNIVERSIDAD DE MURCIA). Error del certificado: CN=SA SUBDI. SERIALNUMBER=MZ73262.OU=QUALIFIED.CAO=SISTEMAS INFORMATICOS ABIERTOS SOCIEDAD ANONIMA.CAES.

INFORME DE LA COMISIÓN DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DE MURCIA

Jaime Peris Riera, Catedrático de Universidad y Secretario de la Comisión de Ética de Investigación de la Universidad de Murcia,

CERTIFICA:

Que D^a Rocío Rodríguez Gálvez ha presentado la memoria de trabajo de la Tesis Doctoral titulada "*Gingivitis descamativa*", dirigida por D^a Pía López Jornet a la Comisión de Ética de Investigación de la Universidad de Murcia.

Que dicha Comisión analizó toda la documentación presentada, y de conformidad con lo acordado el día cinco de abril de dos mil veintidós, por unanimidad, se emite INFORME FAVORABLE, desde el punto de vista ético de la investigación.

Y para que conste y tenga los efectos que correspondan firmo esta certificación con el visto bueno de la Presidenta de la Comisión.

Vº Bº
LA PRESIDENTA DE LA COMISIÓN DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DE MURCIA

Fdo.: María Senena Corbalán García

ID: 3938/2022



Código seguro de verificación: RUXFMm/T-jCudVgiw-wKk7UFbU-ybcCebHk

COPIA ELECTRÓNICA - Página 1 de 1

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento administrativo electrónico archivado por la Universidad de Murcia, según el artículo 27.3 c) de la Ley 39/2015, de 1 de octubre. Su autenticidad puede ser contrastada a través de la siguiente dirección: <https://sede.um.es/validador/>

**INFORME DEL COMITÉ DE BIOSEGURIDAD EN EXPERIMENTACIÓN
DE LA
UNIVERSIDAD DE MURCIA**

Lucía Periago García, Jefa de Sección de Recursos Humanos de Investigación y del Plan Propio y Secretaria del Comité de Bioseguridad en Experimentación de la Universidad de Murcia.

CERTIFICA:

Que D^a Rocío Rodríguez Gálvez ha presentado la memoria de trabajo de la Tesis Doctoral titulada "*Gingivitis descamativa*", dirigida por D^a Pía López Jornet al Comité de Bioseguridad en Experimentación.

Que dicho Comité analizó toda la documentación presentada, y de conformidad con lo acordado el día veinticuatro de mayo de dos mil veintidós¹, por unanimidad, se emite INFORME FAVORABLE, desde el punto de vista ético de la bioseguridad en la investigación.

Y para que conste y tenga los efectos que correspondan, firmo esta certificación, con el visto bueno de la Presidenta de la Comisión.

Vº Bº
LA PRESIDENTA DEL COMITÉ
DE BIOSEGURIDAD EN EXPERIMENTACIÓN
DE LA UNIVERSIDAD DE MURCIA

Fdo.: María Senena Corbalán García

ID: CBE 497/2022

¹ A los efectos de lo establecido en el art. 19.5 de la Ley 40/2015 de 1 de octubre de Régimen Jurídico del Sector Público (B.O.E. 02-10), se advierte que el acta de la sesión citada está pendiente de aprobación



Código seguro de verificación: RUXFMgKw-HQyndGf2-U9nvFfKV-gJ2rzgwg

COPIA ELECTRÓNICA - Página 1 de 1

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento administrativo electrónico archivado por la Universidad de Murcia, según el artículo 27.3 c) de la Ley 39/2015, de 1 de octubre. Su autenticidad puede ser contrastada a través de la siguiente dirección: <https://sede.um.es/validador/>

9. ANEXOS

ESTUDIO DE PACIENTES LIQUEN PLANO ORAL

Código del paciente:

Nº de historia clínica:

Iniciales del paciente:

PLANIFICACIÓN DE LAS VISITAS DEL ESTUDIO

<p>1º visita: Fecha:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Entrevista • Consentimiento informado (firmado) • Exploración oral (índice de placa, índice de sangrado) • Anotación de lesiones (Criterios Thongprasom y cols, Arduino) • Encuestas EVA, HAD, OHIP • Recogida saliva (antes y después de profilaxis) • Profilaxis • Fotografías (solo pacientes con GDC) • Dar y explicar tratamiento • Instrucciones de higiene oral
<p>2º visita: (a los 15 días) Fecha:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Encuesta (EVA) Escala de dolor • Recordar que sigan el tratamiento • Si presentan síntomas nuevos • Satisfacción global del tratamiento
<p>3º visita: Reevaluación (al mes) Fecha:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Exploración y anotación de las lesiones (Criterios Thongprasom y cols, Arduino) • Exploración oral • Encuestas EVA, HAD, OHIP • Fotografías (solo pacientes con GDC) • Recogida saliva • Cuestionario del tratamiento (si les ha gustado, han notado mejoría, si están satisfechos)
<p>4º visita: (a los 3 meses) Fecha:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Preguntar cómo evoluciona

Firmado por la investigadora:

1º VISITA FECHA:

1. ENTREVISTA

Datos del paciente

Fecha de nacimiento:

Sexo:

Edad:

Enfermedades sistémicas:

Medicación:

Alergias:

Hábitos:

Tabaco

Consumo de alcohol

¿Ha recibido instrucciones de higiene oral?

Última tartrectomía

Talla y peso

¿Ha usado tratamiento para el LPO anteriormente? ¿Cuáles?

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Paciente mayor de 18 años
- Liquen plano oral
- Consentimiento informado escrito antes de participar en el estudio

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Reacción liquenoide
- Embarazo o lactancia
- Placas blancas
- No firmar el consentimiento informado

2. DESARROLLO DEL ESTUDIO

¿El paciente cumple los criterios?

SÍ NO

¿Se le ha realizado una tartrectomía previa al estudio?

SÍ NO

¿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 finalizado su tratamiento con corticoides con fecha _____

El paciente ha recibido la hoja de información general con fecha _____

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA MAYORES DE EDAD

D./Dña. _____, de _____ años de edad

manifiesto que:

- He sido informado sobre los beneficios que podría suponer mi participación para cubrir los objetivos para la Tesis Doctoral "Gingivitis descamativa", y cualquier investigación derivada del mismo, dirigido por Rocío Rodríguez Gálvez de la Universidad de Murcia (contactable correo r.rodriguezgalvez@um.es).
 - Me han informado que la finalidad general del estudio es **tratar a los participantes que presenten liquen plano oral**.
 - He sido informado de que se trata de una tesis doctoral y que cuenta con el visto bueno del Comité de Ética de Investigación de la Universidad de Murcia.
 - Una vez que he leído la **hoja de información al participante** que me ha sido entregada, afirmo haber comprendido los posibles efectos indeseables que podría comportar –en mi bienestar– la participación en este proyecto.
- He sido informado de que mis datos serán sometidos a tratamiento en virtud de mi consentimiento con fines de investigación científica y desde la Universidad de Murcia. El plazo de conservación de los datos será de **24 meses** (mínimo indispensable para asegurar la realización del estudio o proyecto). No obstante, y con objeto de garantizar condiciones óptimas de privacidad, mis datos identificativos serán sometidos a anonimización total o parcial cuando el procedimiento del estudio así lo permita. En todo caso, la información identificativa que se pudiese recabar será eliminada cuando no sea necesaria.
- También he sido informado de que para cualquier consulta relativa al tratamiento de mis datos personales en este estudio o para solicitar el acceso, rectificación, supresión, limitación u oposición al tratamiento, podré dirigirme a la dirección protecciondedatos@um.es.
 - He sido informado de mi derecho a presentar una reclamación ante la Agencia Española de Protección de Datos.
 - He sido informado de que puedo revocar mi consentimiento y abandonar en cualquier momento la participación en el estudio sin dar explicaciones y sin que ello suponga perjuicio alguno (en tal caso, todos los datos cedidos podrían ser borrados si así lo expreso).
 - Me ha sido entregada una **hoja de información al participante**, así como una **copia de la declaración de consentimiento informado (que también he firmado)**.

Me han explicado las características y el objetivo del estudio, sus riesgos y beneficios potenciales.

Y en virtud de todas las manifestaciones anteriores, confirmo que **otorgo mi consentimiento** a que esta recogida de datos tenga lugar y sea utilizada para cubrir los objetivos especificados en **esta tesis doctoral**. En

_____, a _____ de _____ de _____

Fdo. D./Dña. _____

3. ANOTACIONES DE LESIONES

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

Por favor, indique la medicación concomitante del paciente en la hoja de

MEDICACION CONCOMITANTE

- Presencia de estrías SI NO
- Presencia de áreas atróficas SI NO
- Presencia de áreas erosivas SI NO

CRITERIOS CLÍNICOS SEGÚN THONGPRASOM Y COLS, 1992:

0: NO LESIÓN

1: ESTRÍAS BLANCAS, NO ÁREA ERITEMATOSA

2: ESTRÍAS BLANCAS CON ÁREAS ATRÓFICAS < 1 cm²

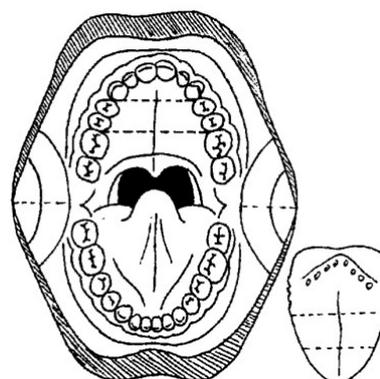
3: ESTRÍAS BLANCAS CON ÁREAS ATRÓFICAS > 1 cm²

4: ESTRÍAS BLANCAS CON ÁREAS EROSIVAS < 1 cm²

5: ESTRÍAS BLANCAS CON ÁREAS EROSIVAS > 1 cm² O LESIÓN ULCERATIVA

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 |



LADO DERECHO:

LOCALIZACIÓN	M bucal	Encía	Paladar	Lengua	F Vesti	Suelo b	
<i>Labios</i>							
NÚMERO							
TAMAÑO							
FORMA CLÍNICA							
TOTAL:							

LADO IZQUERDO:

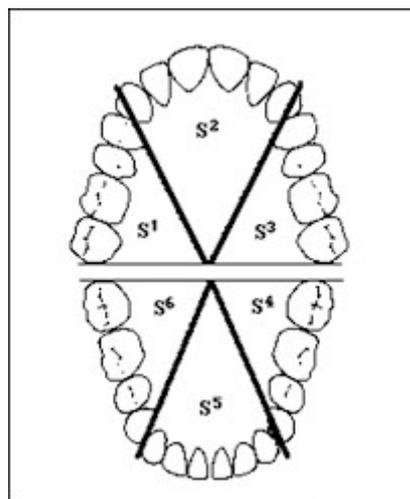
LOCALIZACIÓN	M bucal	Encía	Paladar	Lengua	F Vesti	Suelo b
<i>Labios</i>						
NÚMERO						
TAMAÑO						
FORMA CLÍNICA						
TOTAL:						

La severidad de las lesiones de la EG se recoge según la escala de Arduino y cols. 2017

La escala recoge un valor para cada sextante en vestibular y otro valor en lingual/palatino (12 en total, seis veces V y seis veces L/P). Los criterios para la puntuación son los siguientes:

0	Ausencia de lesiones gingivales detectables
1	Solo lesiones blancas
2	Eritema leve, <3 mm desde los márgenes gingivales
3	Una o más ampollas o eritema clínicamente evidente > 3 mm desde los márgenes gingivales
4	Erosión o úlcera

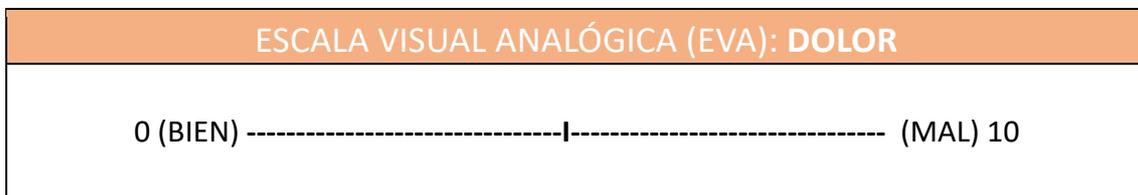
*Cuando hay distintas características el clínico debe elegir el índice más alto, por lo que a puntuación total puede variar de 0 a 48. Cuanto más altos más grave.



SEXTANTE	V	L/P	PUNTUACIÓN
----------	---	-----	------------

1			
2			
3			
4			
5			
6			TOTAL

4. Encuestas: EVA, OHIP-14sp, HAD



OHIP-14sp ORAL HEALTH IMPACT PROFILE-Spanish Version

Piense en los últimos 3 meses y responda con qué frecuencia su sequedad de boca le ha generado alguna de las siguientes situaciones:

- Problemas al pronunciar correctamente
Nunca Rara vez Ocasionalmente Bastantes veces Muchas veces
- Sensación de mal sabor
Nunca Rara vez Ocasionalmente Bastantes veces Muchas veces
- Sensación de molestia o dolor
Nunca Rara vez Ocasionalmente Bastantes veces Muchas veces
- Incomodidad a la hora de comer
Nunca Rara vez Ocasionalmente Bastantes veces Muchas veces
- Timidez
Nunca Rara vez Ocasionalmente Bastantes veces Muchas veces
- Preocupación

- | | | | | | |
|---|---|----------|----------------|-----------------|--------------|
| | Nunca | Rara vez | Ocasionalmente | Bastantes veces | Muchas veces |
| - | Insatisfacción con la alimentación que lleva | | | | |
| | Nunca | Rara vez | Ocasionalmente | Bastantes veces | Muchas veces |
| - | Interrupción de comidas | | | | |
| | Nunca | Rara vez | Ocasionalmente | Bastantes veces | Muchas veces |
| - | Tensión o ansiedad | | | | |
| | Nunca | Rara vez | Ocasionalmente | Bastantes veces | Muchas veces |
| - | Vergüenza o lástima | | | | |
| | Nunca | Rara vez | Ocasionalmente | Bastantes veces | Muchas veces |
| - | Susceptibilidad/Irritabilidad con los demás | | | | |
| | Nunca | Rara vez | Ocasionalmente | Bastantes veces | Muchas veces |
| - | Alteración de sus tareas/ocupaciones habituales | | | | |
| | Nunca | Rara vez | Ocasionalmente | Bastantes veces | Muchas veces |
| - | Sensación de tener una vida menos satisfactoria | | | | |
| | Nunca | Rara vez | Ocasionalmente | Bastantes veces | Muchas veces |
| - | Totalmente incapaz de llevar una vida normal | | | | |
| | Nunca | Rara vez | Ocasionalmente | Bastantes veces | Muchas veces |

Escala Hospitalaria de ansiedad-depresión (HAD)

A Me siento tenso/a o nervioso/a

3 Casi todo el día 2 Gran parte del día 1 De vez en cuando 0 Nunca

D Sigo disfrutando con las mismas cosas de siempre

3 Ciertamente igual que antes 2 No tanto como antes

1 Solamente un poco 0 Ya no disfruto nada

A Siento una especie de temor como si algo malo fuera a suceder

3 Si y muy intenso 2 Si, pero no muy intenso

1 Si, pero no me preocupa 0 No siento nada de eso

D Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas

3 Igual que siempre 2 Actualmente algo menos

1 Actualmente mucho menos 0 Actualmente en absoluto

A Tengo la cabeza llena de preocupaciones

3 Casi todo el día 2 Gran parte del día 1 De vez en cuando 0 Nunca

D Me siento alegre

3 Nunca 2 Muy pocas veces 1 En algunas ocasiones 0 Gran parte del día

A Soy capaz de permanecer sentado/a tranquilo/a y relajadamente

3 Siempre 2 A menudo 1 Raras veces 0 Nunca

D Me siento lento/a o torpe

3 Gran parte del día 2 A menudo 1 A veces 0 Nunca

A Experimento una desagradable sensación de “nervios y/o hormigueo”

3 Nunca 2 Solo en algunas ocasiones

1 A menudo 0 Muy a menudo

D He perdido el interés por mi aspecto personal

3 Completamente 2 No me cuido como debería hacerlo

1 Es posible que no me cuide como debería 0 Me cuido como siempre lo he hecho

A Me siento inquieto/a como si no pudiera parar de moverme

3 Realmente mucho 2 Bastante 1 No mucho 0 En absoluto

D Espero las cosas con ilusión

3 Como siempre 2 Algo menos que antes 1 De vez en cuando 0 Nunca

A Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor

3 Muy a menudo 2 Con cierta frecuencia 1 Raramente 0 Nunca

D Soy capaz de disfrutar con un buen libro o con un programa de radio o tele

3 A menudo 2 Algunas veces 1 Pocas veces 0 Casi nunca

D (8-10) ____

A (8-10) ____

6. Recogida de saliva (antes y después de limpieza)

7. Profilaxis (limpieza)

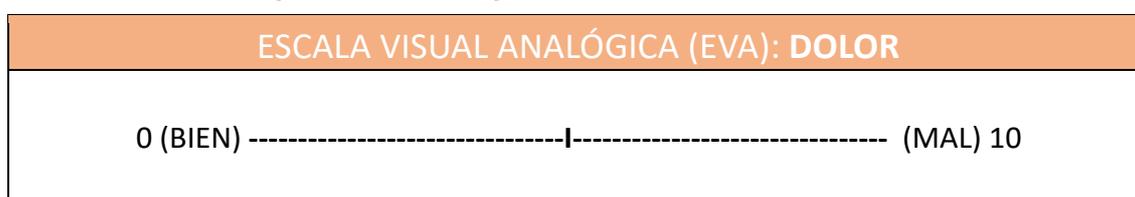
8. Dar y explicar tratamiento

Aplicar 2 veces al día, después del cepillado dental, con poco producto, solo en las zonas con liquen plano.

9. IHO

Dar hoja de IHO.

2º VISITA: (2 SEMANAS)



¿Están siguiendo adecuadamente el tratamiento?

¿Esta satisfecho con el tratamiento?

¿Ha mejorado, empeorado o igual?

¿Han parecido nuevos síntomas?

3º VISITA: REEVALUACIÓN (a1 mes)

FECHA:

CRITERIOS CLÍNICOS SEGÚN THONGPRASOM Y COLS, 1992:

0: NO LESIÓN

1: ESTRÍAS BLANCAS, NO ÁREA ERITEMATOSA

2: ESTRÍAS BLANCAS CON ÁREAS ATRÓFICAS < 1 cm²

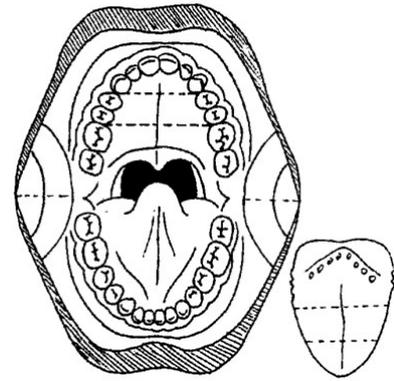
3: ESTRÍAS BLANCAS CON ÁREAS ATRÓFICAS > 1 cm²

4: ESTRÍAS BLANCAS CON ÁREAS EROSIVAS < 1 cm²

5: ESTRÍAS BLANCAS CON ÁREAS EROSIVAS > 1 cm² O LESIÓN ULCERATIVA

LOCALIZACIÓN:

- 11. BORDE ROJO
- 12. MUCOSA
- LABIAL
- 13. MUCOSA
- YUGAL
- 14. MUCOSA
- ALVEOLAR
- 15. ENCÍA
- 16. PALADAR
- DURO
- 17. MUCOSA
- FAUCIAL
- 18. LENGUA DORSO
- 19. LENGUA VIENTRE
- 20. SUELO DE BOCA



LADO DERECHO:

LOCALIZACIÓN	M bucal	Encía	Paladar	Lengua	F Vesti	Suelo b
<i>Labios</i>						
NÚMERO						
TAMAÑO						
FORMA CLÍNICA						
TOTAL:						

LADO IZQUIERDO:

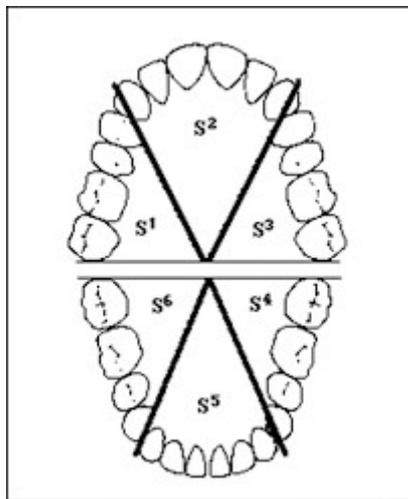
LOCALIZACIÓN	M bucal	Encía	Paladar	Lengua	F Vesti	Suelo b
<i>Labios</i>						
NÚMERO						
TAMAÑO						
FORMA CLÍNICA						
TOTAL:						

La severidad de las lesiones de la EG se recoge según la escala de Arduino y cols. 2017

La escala recoge un valor para cada sextante en vestibular y otro valor en lingual/palatino (12 en total, seis veces V y seis veces L/P). Los criterios para la puntuación son los siguientes:

0	Ausencia de lesiones gingivales detectables
1	Solo lesiones blancas
2	Eritema leve, <3 mm desde los márgenes gingivales
3	Una o más ampollas o eritema clínicamente evidente > 3 mm desde los márgenes gingivales
4	Erosión o úlcera

*Cuando hay distintas características el clínico debe elegir el índice más alto, por lo que a puntuación total puede variar de 0 a 48. Cuanto más altos más grave.



SEXTANTE	V	L/P	PUNTUACIÓN
1			
2			
3			
4			
5			
6			TOTAL

5. Encuestas: EVA, OHIP-14sp, HAD

ESCALA VISUAL ANALÓGICA (EVA): DOLOR	
0 (BIEN) ----- -----	(MAL) 10

OHIP-14sp ORAL HEALTH IMPACT PROFILE-Spanish Version

Piense en los últimos 3 meses y responda con qué frecuencia su sequedad de boca le ha generado alguna de las siguientes situaciones:

- Problemas al pronunciar correctamente
Nunca Rara vez Ocasionalmente Bastantes veces Muchas veces
- Sensación de mal sabor
Nunca Rara vez Ocasionalmente Bastantes veces Muchas veces
- Sensación de molestia o dolor
Nunca Rara vez Ocasionalmente Bastantes veces Muchas veces
- Incomodidad a la hora de comer
Nunca Rara vez Ocasionalmente Bastantes veces Muchas veces
- Timidez
Nunca Rara vez Ocasionalmente Bastantes veces Muchas veces
- Preocupación
Nunca Rara vez Ocasionalmente Bastantes veces Muchas veces
- Insatisfacción con la alimentación que lleva
Nunca Rara vez Ocasionalmente Bastantes veces Muchas veces
- Interrupción de comidas
Nunca Rara vez Ocasionalmente Bastantes veces Muchas veces
- Tensión o ansiedad
Nunca Rara vez Ocasionalmente Bastantes veces Muchas veces
- Vergüenza o lástima
Nunca Rara vez Ocasionalmente Bastantes veces Muchas veces
- Susceptibilidad/Irritabilidad con los demás
Nunca Rara vez Ocasionalmente Bastantes veces Muchas veces
- Alteración de sus tareas/ocupaciones habituales
Nunca Rara vez Ocasionalmente Bastantes veces Muchas veces
- Sensación de tener una vida menos satisfactoria
Nunca Rara vez Ocasionalmente Bastantes veces Muchas veces

- Totalmente incapaz de llevar una vida normal
Nunca Rara vez Ocasionalmente Bastantes veces Muchas veces

Escala Hospitalaria de ansiedad-depresión (HAD)

A Me siento tenso/a o nervioso/a

3 Casi todo el día 2 Gran parte del día 1 De vez en cuando 0 Nunca

D Sigo disfrutando con las mismas cosas de siempre

3 Ciertamente igual que antes 2 No tanto como antes

1 Solamente un poco 0 Ya no disfruto nada

A Siento una especie de temor como si algo malo fuera a suceder

3 Si y muy intenso 2 Si, pero no muy intenso

1 Si, pero no me preocupa 0 No siento nada de eso

D Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas

3 Igual que siempre 2 Actualmente algo menos

1 Actualmente mucho menos 0 Actualmente en absoluto

A Tengo la cabeza llena de preocupaciones

3 Casi todo el día 2 Gran parte del día 1 De vez en cuando 0 Nunca

D Me siento alegre

3 Nunca 2 Muy pocas veces 1 En algunas ocasiones 0 Gran parte del día

A Soy capaz de permanecer sentado/a tranquilo/a y relajadamente

3 Siempre 2 A menudo 1 Raras veces 0 Nunca

D Me siento lento/a o torpe

3 Gran parte del día 2 A menudo 1 A veces 0 Nunca

A Experimento una desagradable sensación de “nervios y/o hormigueo”

3 Nunca 2 Solo en algunas ocasiones

1 A menudo 0 Muy a menudo

D He perdido el interés por mi aspecto personal

3 Completamente 2 No me cuido como debería hacerlo

1 Es posible que no me cuido como debería 0 Me cuido como siempre lo he hecho

A Me siento inquieto/a como si no pudiera parar de moverme

3 Realmente mucho 2 Bastante 1 No mucho 0 En absoluto

D Espero las cosas con ilusión

3 Como siempre 2 Algo menos que antes 1 De vez en cuando 0 Nunca

A Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor

3 Muy a menudo 2 Con cierta frecuencia 1 Raramente 0 Nunca

D Soy capaz de disfrutar con un buen libro o con un programa de radio o tele

3 A menudo 2 Algunas veces 1 Pocas veces 0 Casi nunca

D (8-10) ____

A (8-10) ____

4. Recogida de saliva (tubo 3)

5. Cuestionario de satisfacción

¿Están siguiendo adecuadamente el tratamiento?

¿Está satisfecho con el tratamiento?

¿Ha mejorado, empeorado o igual?

¿Han parecido nuevos síntomas?

4º Cita (a los 3 meses)

FECHA

¿Cómo evoluciona?

¿Tiene molestia?

ESCALA VISUAL ANALÓGICA (EVA): DOLOR	
0 (BIEN) ----- -----	(MAL) 10

INSTRUCCIONES DE HIGIENE ORAL

- Cepillar los dientes como mínimo 2 veces al día, lo ideal sería después de cada comida.
- Usar pasta de dientes con flúor.
- Inclinar las cerdas hacia la línea de las encías para que limpien entre las encías y los dientes.
- Cepillado suave con movimientos circulares, no frotar lateralmente.
- Cepillar por todas las caras de cada diente.
- Cepillado de lengua si es posible.
- Cambiar el cepillo cada 3 meses.
- Usar seda dental para limpiar en interproximal.